

Aus dem Institut für Radiologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Automatische Segmentierung der Niere und Nierenzellkarzinome
mittels Deep Learning**

**Automatic segmentation of kidney and renal cell carcinoma
using deep learning**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Gyeongphill Kang

aus Süd-Korea

Datum der Promotion: 23. März 2024

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	4
Tabellenverzeichnis	6
Abkürzungsverzeichnis	7
Zusammenfassung.....	7
Abstract.....	9
1. Einleitung.....	11
1.1. Das Nierenzellkarzinom	11
1.1.1. Epidemiologie und Ätiologie.....	11
1.1.2. Radiologische Diagnostik des Nierenzellkarzinoms.....	11
1.1.3. Histopathologie	12
1.2. Medizinische Bildanalyse	14
1.2.1. Geschichte	14
1.2.2. Herausforderung der medizinischen Bildanalyse	15
1.3. Künstliche Intelligenz.....	16
1.3.1. Definition.....	16
1.4. Künstliche neuronale Netzwerke	18
1.4.1. Grundlagen	18
1.4.2. Convolutional Neuronal Netzwerk.....	20
1.4.3. Fully Convolutional Neural Netzwerk und U-Net	23
1.4.4. Resampling der Bilddaten durch SimpleITK	26
1.4.5. Bildaufbereitung	27
1.4.6. Zielsetzung der Arbeit	28
2. Material und Methode	29
2.1. Studienaufbau.....	29
2.2. Vorbereitung der Bilddaten	29
2.3. Training des Deep Learning Modells.....	31

2.3.1. Aufbau den Netzwerkes	31
2.3.2. Hyperparameter	32
2.3.3. Statistische Auswertung.....	32
3. Ergebnisse.....	33
3.1. Statistische Ergebnisse	33
3.1.1. Patientengruppe.....	33
3.1.2. Tumorentitäten und deren Verteilung.....	34
3.1.3. Tumorlokalisierung.....	36
3.1.4. Tumorgröße	37
3.1.5. Einteilung des histologischen Differenzierungsgrades.....	37
3.2. Statistische Auswertung der Daten	38
3.2.1. Chi-Quadrat Unabhängigkeitstest.....	38
3.2.2. t-Test zwischen Geschlecht und Tumorgröße	40
3.2.3. Korrelationstest nach Pearson zwischen Alter und Tumorgröße	41
3.2.4. Einfaktorielle Varianzanalyse zwischen Tumorgröße und Tumorentität.....	42
3.3. Segmentierungsleistung.....	44
3.4. Verlauf des Trainings.....	46
3.5. Visuelle Auswertung	48
4. Diskussion.....	50
4.1. Zusammenfassung der Ergebnisse.....	50
4.2. Diskussion der Methoden und Vergleich mit anderen Studien.....	51
4.3. Diskussion der Stärken und Limitation der Studie.....	55
4.4. Schlussfolgerung	58
Literaturverzeichnis	60
Eidesstattliche Versicherung	72
Lebenslauf.....	73
Danksagung	74
Bescheinigung Statistik.....	75

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Schematische Darstellung des Perceptron	20
Abbildung 2. Convolution mit Kernel bzw. Filter zum Feature Maps	21
Abbildung 3. Je nach Filter entstehen verschiedene Feature Maps	21
Abbildung 4. Pooling mit Maximalwert und Mittelwert	21
Abbildung 5. Die vollständigen verbunden Schichten	22
Abbildung 6. Schematische Darstellung von U-Net Struktur	25
Abbildung 7. ReLu Funktion.....	25
Abbildung 8. Das Bild ohne und mit räumlichen Metadaten	26
Abbildung 9. Zwei Bilder mit exakt den gleichen Pixeldaten	26
Abbildung 10. Originalbild des Gehirns und Bild mit angewendetem Gauß-Filter.....	27
Abbildung 11. Kontrastvalidierung mit Weichteilfenster	30
Abbildung 12. Vor und nach der Segmentierung von Tumorgewebe.....	30
Abbildung 13. Vor und nach der Segmentierung zweier papillärer Tumore	31
Abbildung 14. Vor und nach der Segmentierung zweier Tumore unterschiedlicher Entitäten	31
Abbildung 15. Aufbau eines Residual Blocks mit zwei Convolutional-Schichten	31
Abbildung 16. Box-Plot zur Überprüfung der Symmetrie der Altersverteilung.....	34
Abbildung 17. Histogramm zur Darstellung der Altersverteilung.....	34
Abbildung 18. Histogramm der Tumorentitäten.	35
Abbildung 19. Verteilung nach Altersgruppe und Geschlecht.	38
Abbildung 20. Verteilung nach Geschlecht und Tumordignität.	39
Abbildung 21. Die durchschnittliche TumorgroÙe nach Geschlecht.....	40
Abbildung 22. Streudiagramm bei der Pearson Korrelation zwischen Alter und TumorgroÙe.....	41
Abbildung 23. Diagramm der durchschnittlichen TumorgroÙe für den jeweiligen Subtyp	44
Abbildung 24. Boxplots für die Übereinstimmung der Segmentierungen.....	45
Abbildung 25. Darstellung eines Trainingsvorgangs bei gleichzeitiger Validierung innerhalb des Lernprozesses.....	46
Abbildung 26. Verlauf der Metriken über die verschiedenen Epochen des Trainings. .	47
Abbildung 27. Beispielhafte Darstellung der Segmentation	49

Abbildung 28. Darstellung des Vergleichs zwischen verschiedenen Architekturmethoden	54
Abbildung 29. Beispielhafte Darstellung der nicht optimale Segmentation bei Einblutung, Sklerosierung, Nierenzyste, Entzündungsreaktion	57

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. TNM-Klassifikation nach UICC 2017	13
Tabelle 2. Stadien-Einteilung nach UICC 2017	13
Tabelle 3. World Health Organization/International Society of Urological Pathology (WHO/ISUP) Grading System	14
Tabelle 4. Deskriptive Statistik zur Geschlechtsverteilung	33
Tabelle 5. Deskriptive Statistik zum Altersunterschied.....	33
Tabelle 6. Verteilung der Tumordignität.	35
Tabelle 7. Verteilung der Tumorentitäten	35
Tabelle 8. Tumorlokalisation	36
Tabelle 9. Anatomische Tumorlokalisation.....	36
Tabelle 10. Tumorgöße mit Standardabweichung.	37
Tabelle 11. Einteilung des histologischen Differenzierungsgrades	37
Tabelle 12. Kreuztabelle zwischen Geschlecht und Altersgruppe.....	38
Tabelle 13. Kreuztabelle zwischen Geschlecht und Tumordignität	39
Tabelle 14. Die durchschnittliche Tumorgöße nach Geschlecht	40
Tabelle 15. Levene-Test der Varianzgleichheit zum t-Test	40
Tabelle 16. Korrelation zwischen Alter und Tumorgöße.	41
Tabelle 17. Test der Varianzhomogenität.	42
Tabelle 18. Robuste Testverfahren zur Prüfung der Mittelwerte der Tumorgöße zwischen Tumorentitäten.....	43
Tabelle 19. Die durchschnittliche Tumorgöße nach Tumorentität und Post-Hoc-Test-Ergebnisse.....	43
Tabelle 20. Post-Hoc-Tests zur Prüfung der durchschnittlichen Tumorgöße nach Tumorentität	43
Tabelle 21. Segmentierungsleistung der anatomischen Nieren und tumorverdächtiger Areale	45
Tabelle 22. Segmentierungsleistung der tumorverdächtigen Areale.....	45
Tabelle 23. Dice Koeffizient der Segmentation der tumorverdächtigen Areale	46
Tabelle 24. Vergleich der Ergebnisse vorheriger Studien mit der vorliegenden Arbeit	54

Abkürzungsverzeichnis

CNNs.....	<i>Convolutional Neural Networks</i>
COTRNet	<i>Convolution-and-Transformer-Netzwerk</i>
CT.....	<i>Computertomographie</i>
CVPR.....	<i>Computer Vision Pattern Recognition</i>
DICOM.....	<i>Digital Imaging and Communications in Medicine</i>
Df.....	<i>degrees of freedom</i>
DNN	<i>Deep Neural Network</i>
DSC.....	<i>Dice score coefficient</i>
DWI	<i>diffusion weighted imaging</i>
EG-CNNs.....	<i>Edge-Gated CNNs</i>
EMS-DLA.....	<i>ensembling multi-stage deep learning approach</i>
FCN.....	<i>fully convolution network</i>
GLOBOCAN.....	<i>Global Cancer Observatory</i>
GPUs.....	<i>Grafikverarbeitungseinheiten</i>
ICCV	<i>International Conference on Computer Vision</i>
IQR.....	<i>Interquartilsabstand</i>
ISBI.....	<i>International Symposium on Biomedical Imaging</i>
ISUP.....	<i>International Society of Urological Pathology</i>
KNN.....	<i>Künstliche Neuronale Netze</i>
MICCAI.....	<i>Medical Image Computing and Computer Aided Interventions</i>
MNIST.....	<i>Modified National Institute of Standards and Technology</i>
MRT.....	<i>Magnetresonanztomographie</i>
NIfTI.....	<i>Neuroimaging Informatics Technology Initiative</i>
PACS.....	<i>Picture Archiving and Communication System</i>
PReLU.....	<i>Parametric Rectified Linear Unit</i>
RAU.....	<i>Residual and Attention</i>
ReLU.....	<i>Rectified Linear Unit</i>
SSL.....	<i>Selbstüberwachtes Lernen</i>
TNM.....	<i>Tumor-Nodes-Metastasis</i>
VOI.....	<i>Volumen des Interesses</i>
3D.....	<i>Drei Dimensionen</i>

Zusammenfassung

Hintergrund

Die klinische Bildgebung umfasst eine große Bandbreite an Informationen, die zur Diagnostik, Prognose und Therapie verwendet werden können. Allerdings ist die Beurteilung radiologischer Bilddaten in der klinischen Routine oftmals subjektiv und zeitaufwändig. Mit Hilfe der U-Net-Architektur kann die Bildinterpretation objektiver und zeiteffizienter gestaltet werden. Das U-Net ist ein Modell, das der Encoder-Decoder-Struktur eine Skip-Verbindung (Englisch: „skip connection“) hinzufügt. Weil Pixelinformationen beim Downsampling und Upsampling verloren gehen, wird diese beim U-Net durch die Skip-Verbindung vom Encoder an den Decoder weitergeleitet, so dass eine genauere Vorhersage möglich ist. Dadurch kann überprüft werden, wie effizient das U-Net für die Segmentierung der medizinischen Bilder ist.

Methoden

Im Rahmen dieser Studie soll eine U-Net-Architektur zur automatischen Segmentierung zwecks Unterscheidung zwischen Tumor und gesundem Gewebe bei Nierenzellkarzinomen trainiert werden. Um ein Training der U-Net-Architektur zu ermöglichen, wurden alle Schichten aus 502 Computertomographie (CT)-Bildern von Patientinnen und Patienten mit Nierenzellkarzinomen vor und nach Injektion eines iodhaltigen Kontrastmittels segmentiert und anschließend mittels eines histopathologischen Referenzstandards nach Tumorentitäten klassifiziert.

Ergebnisse

Für die Segmentierung der Niere und Nierenzellkarzinome durch das Deep Learning Modell sind die Ergebnisse in früheren Studien in Bezug auf den Dice Koeffizient (DSC) im Mittelfeld angesiedelt. Es zeigen sich in dieser Studie bessere Ergebnisse als im Durchschnitt der vorherigen Studien für die Segmentierung der Tumore.

Schlussfolgerung

Das in dieser Studie vorliegenden Arbeit verwendete Deep Learning Modells für die Segmentierung der Anatomie der Nieren sowie der Detektion und Segmentierung der Tumore lässt sich eine Perspektive und großes Potential für weitere Forschung in der

medizinische Bildanalyse erkennen. Automatisierte Segmentationen und Tumordetektionen können die klinische Arbeit erleichtern sowie zukünftige Diagnostik und Therapien verbessern.

Abstract

Background

Clinical imaging can provide valuable information for the diagnosis and treatment of medical conditions. However, the interpretation of these images can be challenging and time-consuming, often relying on the expertise and experience of radiologists. The U-Net architecture is a deep learning model designed to improve the objectivity and efficiency of image interpretation by using a skip connection to transfer high-resolution information from the encoder to the decoder. The skip connection in the U-Net architecture allows fine details to be preserved during downsampling and upsampling, which can be lost in other image segmentation models. This improves the accuracy of predictions and enables the U-Net to be used for efficient segmentation of medical images.

Methods

The aim of this study is to train a U-Net architecture for automatic segmentation to distinguish between tumor and healthy tissue in renal cell carcinoma. To train the U-Net architecture for automatic segmentation of renal cell carcinoma, a dataset of computed tomography (CT) images of patients with this disease must be created. This dataset will be generated by segmenting all slices from 502 CT images of patients with RCC before and after injection of an iodine-based contrast agent, and then classifying the segments according to tumor entities using a histopathological reference standard.

Results

For the segmentation of kidney and renal cell carcinoma using the deep learning model, the results in previous studies are in the middle regarding the Dice Similarity Coefficient (DSC). This study shows better results than the average of previous studies for tumor segmentation.

Conclusion

Using deep learning models for medical image analysis can greatly improve the efficiency and accuracy of segmentation and tumor detection, leading to improved diagnostic and therapeutic outcomes. In addition, automated segmentation can reduce the workload of

clinicians, allowing them to focus on other important tasks. This research highlights the potential for further studies in this area to further advance medical image analysis.

1. Einleitung

1.1. Das Nierenzellkarzinom

1.1.1. Epidemiologie und Ätiologie

Das Nierenzellkarzinom ist ein maligner epithelialer Tumor und ist für ca. 3% der weltweiten Krebsdiagnosen verantwortlich (1). Laut Global Cancer Observatory (GLOBOCAN)-Statistik lag die Zahl der Todesopfer im Jahr 2020 bei 179.368, was 1,8% der weltweit durch Malignome verursachten Todesfälle entspricht (2).

Während der letzten beiden Jahrzehnte zeigte sich weltweit ein jährlicher Anstieg der Inzidenz von etwa 2%, was in Europa im Jahr 2018 zu 99.200 neuen Fällen und 39.100 nierenkrebsbedingten Todesfällen führte (3, 4). Dabei sind mehr Männer als Frauen betroffen mit einer Ratio von 1,5 zu 1. Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr (5). Die Zahl der Neuerkrankungen in Europa im Jahre 2017 entsprach 5.165 Frauen (7,1%) und 8.864 Männern (14,9%) pro 100.000 Personen; die relative 5-Jahres-Überlebensrate betrug 76% für Männer und 77% für Frauen (6).

Sowohl die terminale Niereninsuffizienz als auch die Adipositas werden als nicht hereditäre Risikofaktoren angesehen (7, 8). Als weitere Risikofaktoren gelten neben der Hypertension auch zystische Nierenerkrankungen (9). Eine Korrelation zwischen der Anzahl der täglich gerauchten Zigaretten und der Entstehung von Nierentumoren wird ebenso genannt (10). Darüber hinaus stellen genetische Prädispositionen wie das Von-Hippel-Lindau- oder Birt-Hogg-Dubé-Syndrom weitere Risikofaktoren dar (11).

1.1.2. Radiologische Diagnostik des Nierenzellkarzinoms

Die zunehmende Verfügbarkeit und häufige Anwendung der bildgebenden Verfahren führen zu einem Anstieg der Zahl der Zufallsdiagnosen von Nierenzellkarzinomen (12). Die meisten Nierenzellkarzinome (ca. 80%) werden in einem asymptomatischen Stadium während einer Ultraschalluntersuchung entdeckt (13). Die im Ultraschall entdeckte Raumforderung sollte im Anschluss mit Hilfe der Magnetresonanztomografie oder der Computertomographie (CT) bestätigt werden, um die Größe des Tumors und die lokale Ausdehnung darstellen zu können, beispielsweise hinsichtlich einer möglichen Infiltration

des Nierenbeckens oder der Blutgefäße. Aktuell gilt die moderne hochauflösende Mehrzeilen-Spiral-CT sowohl zur Diagnose als auch zur Resektionsplanung als Goldstandard in der Diagnostik von Nierenzellkarzinomen (14-16). Darüber hinaus kann man sich mit Hilfe dieser Bildgebung einen Überblick über das Vorhandensein einer venösen Invasion bzw. eines Thrombus der V. cava oder der V. renalis, über regionäre Lymphknotenmetastasen, die Beteiligung der Nebenniere(n) sowie die Affektion der kontralateralen Niere verschaffen (5).

Die Dichte eines Gewebes oder einer Struktur kann durch Hounsfield-Einheiten (HUs) bestimmt werden. In der CT-Bildgebung wird eine Raumforderung der Niere bei einer Änderung des HU-Werts um 15 Einheiten oder mehr nach Kontrastmittelapplikation als Tumor angesehen (17, 18). Zur Evaluation der Wahrscheinlichkeit von Malignität bei zystischen Nierenraumforderungen wird die Bosniak-Klassifikation herangezogen (19). Ferner kann auch eine Ultraschall- oder CT-gestützte Nierenbiopsie der besseren Charakterisierung von Nierentumoren dienen (20). Bei einem metastasierten Tumor kann eine Biopsie zur Evaluation der bestmöglichen Pharmakotherapie ebenfalls hilfreich sein. Die Vervollständigung der Staging-Diagnostik umfasst auch eine CT-Bildgebung des Thorax. Weitere diagnostische Maßnahmen wie die Knochenszintigraphie können auf symptomatische Patientinnen und Patienten beschränkt werden (21).

1.1.3. Histopathologie

Die histopathologische Einteilung der Nierentumoren erfolgt auf Grundlage der WHO TNM-Klassifikation gemäß der *Union internationale contre le cancer* (UICC). Sie enthält Informationen über Tumorgöße, Kapselinvasion, venöse Infiltration, Nebennierenbeteiligung, Lymphknotenmetastasierung sowie die Metastasierung in andere Organsysteme (5) (siehe Tabelle 1).

Die UICC graduiert Nierenzellkarzinome in vier Stadien, in denen die Prognose und die Therapiemöglichkeiten basierend auf der TNM-Klassifikation gewichtet werden (5) (siehe Tabelle 2).

Anhand histologischer, molekularer sowie genetischer Merkmale werden mehrere Subtypen von Nierenzellkarzinomen unterschieden. Den häufigsten Subtyp stellt das klarzellige Nierenzellkarzinom dar. Das zweithäufigste papilläre Nierenzellkarzinom wird

in einen Typ 1, der ein blasses Zytoplasma aufweist und mit einer Keimbahn-Mutation bzw. einem MET-Onkogen assoziiert ist, und einen Typ 2 unterteilt (22). Das chromophobe Nierenzellkarzinom zeigt eine diffuse CK7-Positivität, wobei die Expression in eosinophilen Zellen auch fokal ausfallen kann, was einen Unterschied zum klarzelligen Nierenzellkarzinom darstellt (23). Zusammen machen das klarzellige, das papilläre und das chromophobe Nierenzellkarzinom ca. 85-90% aller Nierentumore aus. Bei soliden Raumforderungen der Niere handelt sich mit 85% Wahrscheinlichkeit um eine maligne Läsion, weshalb in jeden Fall eine entsprechende Diagnostik erfolgen muss (5).

TX	Primärtumor kann nicht bewertet werden	
T0	Kein Beweis eines Primärtumors	
T1	Tumor ≤ 7 cm in der größten Ausdehnung, auf die Niere beschränkt	
	T1a	Tumor ≤ 4 cm
	T1b	Tumor >4 cm aber ≤ 7 cm
T2	Tumor >7 cm in der größten Ausdehnung, auf Niere beschränkt	
	T2a	Tumor >7 cm aber ≤ 10 cm
	T2b	Tumor >10 cm
T3	Perirenale- oder Gefäßinfiltration, aber innerhalb der Gerota-Faszie und ohne ipsilateralen Nebennierenbefall	
	T3a	Infiltration des perirenenalen Fettgewebes oder der Nierenvene
	T3b	Infiltration der Vena cava, unterhalb des Zwerchfells
	T3c	Infiltration der Vena cava, oberhalb des Zwerchfells oder Befall der Vena cava-Wand
T4	Infiltration über die Gerota-Faszie hinaus oder Befall der ipsilateralen Nebenniere	

Tabelle 1. TNM-Klassifikation nach UICC 2017.

UICC-Stadium	TNM
Stadium I	T1, T1a, T1b
Stadium II	T2, T2a, T2b
Stadium III	T3, T3a, T3b, T3c, T1-3 mit N1
Stadium IV	T4 mit N0 oder N1, alle T mit alle N und M1

Tabelle 2. Stadien-Einteilung nach UICC 2017.

Neben der primären Diagnostik gibt es auch ein histopathologisches Grading des Nierenzellkarzinoms. Hier hat das vierstufige WHO/ISUP-Grading inzwischen das vierstufige Fuhrmann-Grading abgelöst. Dabei werden die Kerne der Tumorzellen unter Zuhilfenahme eines 10x-Objektiv eines Lichtmikroskops begutachtet (17) (Tabelle 3).

Grad 1	Fehlende oder Basophile, unauffällige Nukleolen bei 400-facher Vergrößerung
Grad 2	Auffällige Nukleolen und Eosinophile bei 400-facher Vergrößerung und sichtbar, aber nicht auffällig bei 100-facher Vergrößerung
Grad 3	Auffällige Nukleolen und Eosinophile bei 100-facher Vergrößerung
Grad 4	Rhabdoide oder sarkomatöse Differenzierung, Tumorroriesenzellen und extremer Kernpleomorphismus mit Chromatinverklumpung

Tabelle 3. World Health Organization/International Society of Urological Pathology (WHO/ISUP) Grading System.

1.2. Medizinische Bildanalyse

1.2.1. Geschichte

Die medizinische Bildanalyse entstammt der klassischen Bildverarbeitung und -analyse. Neuen Analysetechniken wurden unter anderem im Rahmen von Workshops während Computer Vision-Konferenzen wie Computer Vision Pattern Recognition (CVPR) und International Conference on Computer Vision (ICCV) diskutiert und publiziert (24, 25). Seit 1998 findet jährlich die Konferenz Medical Image Computing and Computer Aided Interventions (MICCAI) statt (26).

Erste Ideen zur Anwendung der Computer-gestützten medizinischen Bildanalyse wurden vor etwa 50 Jahren von dem amerikanischen Arzt Gwilym S. Lodwick vorgeschlagen (27). In den 60er und 70er Jahren hat dieser sich auf die Detektion und Klassifizierung bildmorphologischer Auffälligkeiten konzentriert (28-30). Aufgrund der Einführung des PACS (Picture Archiving and Communication System) und neuartiger Technologien mit digitalisierten Bilddaten konnte die computergestützte Bildanalyse als Hilfsmittel weiterentwickelt werden. Die Verfahren zur medizinischen Bildanalyse waren in den 80er und 90er Jahren aufgrund ihrer digitalen Datenkonstruktion auf eine computergestützte Signalverarbeitung angewiesen (31-33).

Um einen Radiologen bzw. eine Radiologin bei seiner/ihrer Diagnose unterstützen zu können, muss die Technik der Computer-gestützten Bildanalyse in der Lage sein, das zu untersuchende Organ lokalisieren bzw. segmentieren zu können und das Organ basierend auf der Segmentierung hinsichtlich der medizinischen Fragestellung zu bewerten wie beispielsweise hinsichtlich der Klassifikation und Detektion von Tumorgewebe.

Neuere Ansätze mit künstlichen neuronalen Netzwerken gestatten die Klassifikation von Läsionen im Gewebe mit vergleichbarer oder höherer Genauigkeit (34). Der Fortschritt in diesen Techniken wird auf öffentlichen Wettbewerben vorgestellt, auf denen ein sonst nicht zugänglicher Datensatz zur Lösung der Problemstellung zur Verfügung gestellt wird (35). Wichtige Wettbewerbe im Gebiet der medizinischen Bildanalyse waren beispielweise die *Grand Challenges* zur Lebersegmentierung 2007 (36). und zur Lebertumorsegmentierung 2008 (37).

1.2.2. Herausforderung der medizinischen Bildanalyse

Im Rahmen der Computer-gestützten medizinischen Bildanalyse für die Segmentation wird jeder Pixel eines Bildes einer eigenen Klasse zugeordnet. Danach wird das zu untersuchende Objekt markiert und gemeinsam mit der Information des Pixels gespeichert. Die Bildsegmentierung ist in eine Instanzsegmentierung und eine semantische Segmentierung unterteilt. In der semantischen Segmentierung werden Objekte derselben Klasse gemäß derselben Farbe bzw. desselben Bereichs unterteilt. Bei der Instanzsegmentierung werden die Objekte derselben Klasse in verschiedene Instanzen unterteilt. Die Bildsegmentierung ist eine Voraussetzung für die Quantifizierung der geometrischen Eigenschaften eines Objekts, insbesondere seines Volumens und seiner Form (38, 39).

Normalerweise wird die Segmentierung als Zerlegung des Bildes in semantische Einheiten verstanden, denn es ist nicht das einzelne Pixel, sondern der Ausschnitt in einem Bild, der für die Struktur von Bedeutung ist (40, 41). Bei der Segmentierung eines medizinischen Bildes folgt in den meisten Fällen keine vollständige Zerlegung des Bildes, sondern die Extraktion einer Region des Objekts wie beispielweise bei der Vermessung eines Tumors in der CT.

Ein weiteres Problem bei der medizinischen Bildanalyse liegt in den Objekten selbst begründet. Objekte in der medizinischen Bildanalyse sind weich und verformbar. Ihre Oberflächen sind nicht nur eckig, zylindrisch oder kugelförmig, sondern haben eine sehr variable Form, die eine Modellierung erschwert. Darüber hinaus basieren medizinische Bilder auf verschiedenen physikalischen Prinzipien. Die Beurteilung bzw. Analyse dieser Bilder wird durch die Mehrdeutigkeit herausfordernder. Diese Mehrdeutigkeit wird vor allem durch die Grenzen des Bildaufnahmeprinzips, insbesondere durch limitierte und unterschiedliche Pixelskalierungen, das begrenzte Kontrastspektrum sowie das Vorhandensein von Artefakten bzw. Rauschen durch Patientenbewegungen und Organbewegungen bestimmt (72,73). Die Objekte, die in medizinischen Bildern relevant sind, sind typischerweise anatomische Strukturen, die diffizile Formen wie z.B. die Gehirn- und Herzkranzgefäße, aber auch Fremdkörper, Implantate, Normvarianten oder pathologische Läsionen aufweisen können. Dadurch lassen sich diese Strukturen nicht immer einfach durch mathematische Modelle beschreiben. Zudem zeigen anatomische Strukturen eine große Formvariabilität.

Viele Fragestellungen erfordern die Analyse multipler Informationen, die von mehreren Bildern geliefert werden, damit zum Beispiel anatomische und funktionelle Informationen korreliert, aber auch Veränderungen im Laufe der Zeit, z.B. vor und nach einer Behandlung oder Unterschiede zwischen den Patientinnen und Patienten, ermittelt werden können.

1.3. Künstliche Intelligenz

1.3.1. Definition

Die künstliche Intelligenz (KI, Englisch: „artificial intelligence“, Abkürzung: AI) wird nach Stuart Jonathan Russell von der University of California in Berkeley und Peter Norvig bei Google Inc. in vier Kategorien unterteilt. Diese sind: 1. Systeme, die wie Menschen denken (systems that think like humans), 2. Systeme, die rational denken (systems that think rationally), 3. Systeme, die sich wie Menschen verhalten (systems that act like humans) und 4. Systeme, die rational handeln (systems that act rationally) (42). Laut Saurabh Jha von der University of Pennsylvania beschreibt die künstliche Intelligenz die Limitation der menschlichen Kognition (the mimicking of human cognition by computers) (43).

Die künstliche Intelligenz stellt demnach einen Versuch dar, Funktionen des menschlichen Gehirns nachzubilden. Um dieses Konzept zu realisieren, ist ein algorithmisches System erforderlich, das als Machine Learning bezeichnet wird und eine Subklasse der künstlichen Intelligenz darstellt. Hier geht es darum, einen Algorithmus zu entwickeln, der in der Lage ist, auf der Grundlage von gegebenen Daten Mustern oder Merkmalen automatisch zu erkennen und diese auf neue Daten anzuwenden. Der Algorithmus extrahiert dabei wichtige Merkmale aus den Daten selbstständig, anstatt vorgegebene Merkmale von Menschen zu verwenden.

Die Algorithmen beim Maschine Learning werden nach der Lernmethode in überwachtes und nicht überwachtes Lernen gegliedert (44). Beim überwachten Lernen bzw. supervidierten werden gekennzeichnete Daten für den Lernprozess verwendet. Um beispielsweise ein KI-Modell für die Segmentierung einer Tumorregion zu trainieren, muss ein medizinischer Experte die Tumorregion direkt auf dem Bild markieren. Der Algorithmus lernt basierend auf Merkmalen wie Helligkeit, Kontrast, Ortsfrequenz, Homogenität, Krümmung oder Länge des Tumors. Eine Herausforderung bei diesem Ansatz besteht darin, dass der Prozess der Segmentierung sehr zeitaufwändig ist (45).

Im Gegensatz zum überwachten Lernen wird beim nicht überwachten Lernen die Zielvariable des Algorithmus nicht vom Menschen erzeugt, was z.B. durch manuelle Segmentation erfolgen kann, sondern direkt aus den Daten generiert. Das nicht überwachte Lernen ist für die Analyse biologischer Daten unerlässlich und bietet eine effektive Möglichkeit, die unbekanntem aussagekräftigen Erkenntnisse für die Klassifizierung von Krankheitstypen zu entdecken (46). Es kann als ein Clustering-Prozess gemäß den Eigenschaften der Bilddaten beschrieben werden. Ausreißer im Tumorbereich sind Outlier, die in den normalen Bildern in Bezug auf Eigenschaften wie Intensität, Kontrast, Homogenität, Krümmung und Länge nicht auftreten. Mit diesen Unterschieden lässt sich jedes Bild in ein Cluster bzw. eine Gruppe einteilen. Ein Nachteil dieser Methode ist, dass es die mögliche Korrelation zwischen verschiedenen Merkmalen vernachlässigt und sich auf einige mathematische Prinzipien stützt, ohne zu garantieren, dass die Prinzipien für alle Daten universell gültig sind (47).

Darüber hinaus gibt es ein selbstüberwachtes Lernen (SSL), welches als eine Zwischenform von überwachtem und nicht überwachtem Lernen bezeichnen kann und

bei dem keine Annotation von den Menschen benötigt (48). In diesem Modell gibt es eine Phase vor dem Training, bei dem der Input wie z.B. Bilder automatisch annotiert wird. Es wird als Lernüberwachungssignalen (Englisch: „automatisch generierte Labels“) bezeichnet, nach der dann für eine überwachte Lernaufgabe verwendet werden (49-51).

Deep Learning ist ein Teilbereich des maschinellen Lernens. Der größte Unterschied zwischen Deep Learning und Maschine Learning besteht darin, dass es beim Deep Learning nicht erforderlich ist, manuell ein Merkmal für das Training bereitzustellen (52). Deep Learning extrahiert während des Lernprozesses selbst Merkmale aus den Bilddaten und verfügt über ein konsistentes Merkmalsextraktionsmodell unabhängig von Bildgebungsgerät und Läsion (53). Insbesondere kann ein konsistenter Algorithmus, mit dem man bereits ein signifikantes Ergebnis bekommen hat, wieder verwendet werden, um mehr über andere Läsionen zu erfahren. Diese Übertragung des signifikanten Algorithmus ist im Allgemeinen leichter anwendbar als mit einem völlig neuen Algorithmus zu beginnen (54). Deep Learning-Techniken werden auch in überwachtes und nicht überwachtes Lernen unterteilt, je nachdem, ob eine Kennzeichnung der richtigen Antwort vorhanden oder nicht vorhanden ist.

1.4. Künstliche neuronale Netzwerke

In Bezug auf die Architektur des Lernens ist Deep Learning eine Art künstliches neuronales Netz, das die Struktur des menschlichen neuronalen Netzes imitiert. Es handelt sich um eine Reihe von Strukturen für maschinelles Lernen, die sich auf tiefe neuronale Netze (DNN, Deep Neural Network) beziehen und aus mehr als einer versteckten Schicht (Hidden Layer) bestehen.

1.4.1. Grundlagen

Künstliche Neuronale Netze (KNN) sind miteinander verbundene Recheneinheiten, die Neuronen genannt und in Schichtenstrukturen angeordnet werden. Das bezieht sich auf die Nervenzellenvernetzung des Menschen und wurde zuerst von McCulloch vorgeschlagen (55). Das 1958 von Rosenblatt vorgeschlagene Perceptron (56) ist ein Feed-forward-Netzwerk, in dem Neuronen einfach aus einer Eingabeschicht („input layer“) und einer Ausgabeschicht („output layer“) bestehen (siehe Abbildung 1). Dieses Modell war in der Lage, einen gegebenen Input in zwei Klassen zu unterteilen, was auch als Binärklassifizierung bezeichnet wird (56, 57).

Hier wird das Lernen neuronaler Netze durch Gewichtung zwischen der Eingabe- und der Ausgabeschicht erreicht. Diese Gewichte werden so angepasst, dass die aus den Trainingsdaten erhaltene richtige Antwort und der Ausgabewert ähnlich sind. Die Neuronenaktivierung wird durch einen linearen Modellwert bzw. die Summe aus Eingabewerten und Gewicht und durch eine Aktivierungsfunktion bzw. Step Funktion basierend auf einem Schwellenwert bestimmt.

Das Perzeptron wird als das erste künstliche neuronale Netzwerk gesehen. Seine mathematische Formulierung bildet die Basis für künstliche neuronale Netzwerke. Bei diesem Modell bestand jedoch die von Minsky und Papert 1969 bereits ausgewiesene Einschränkung (58), dass Probleme, die nicht linear trennbar sind, nicht gelöst werden können. Diese Herausforderung wird durch die Verwendung eines mehrschichtigen neuronalen Netzes gelöst. Wenn eine mehrschichtige Struktur verwendet wird, muss allerdings die Struktur des neuronalen Netzes bestimmt werden, z.B. hinsichtlich der Verwendung versteckter Neuronen oder der anzuwendenden Aktivierungsfunktion.

Im Jahr 1975 schlug Paul Werbos einen Fehler-Backpropagation-Algorithmus vor, der ein Verfahren zur Aktualisierung der Verbindungsstärke zwischen Schichten basierend auf dem Fehler zwischen dem Zielwert und dem Ausgabewert beinhaltet (59). 1986 stellten Rumelhart et al. ein mehrschichtiges Perzeptron vor, welches das Fehler-Backpropagation-Verfahren anwendete (60).

Seither wurde der Algorithmus so weiterentwickelt, dass der von der Ausgabeschicht vorgeschlagene Wert und der gewünschte Wert nahe beieinander liegen. Dies erfolgte, indem die Aktivierungsfunktion, wie z.B. Sigmoid-, Tanh-, ReLU (Rectifier Linear Unit), und die Anzahl der versteckten Schichten geändert und eine Verlustfunktion verwendet wurde.

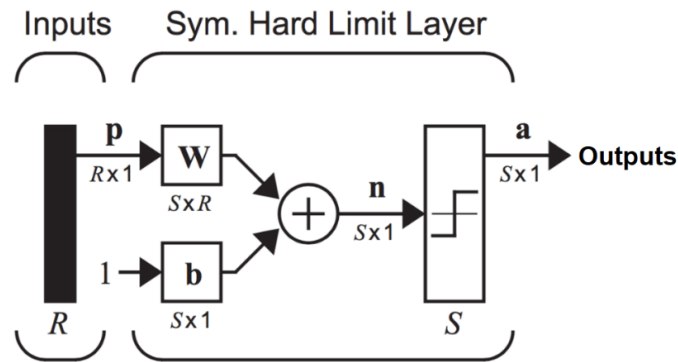


Abbildung 1. Schematische Darstellung des Perceptron. Entnommen, übersetzt und angepasst Hagan MT, Demuth HB, Beale M. Neural network design: PWS Publishing Co.; 1997. Abrufbar unter https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Perceptron_Neuron.png Abgerufen am 15.01.2023.

1.4.2. Convolutional Neuronal Netzwerk

Ein *Convolutional Neural Network* (CNN) kennzeichnet einen Algorithmus, der das Ziel hat, unnötige Pixel durch Komprimierung zu entfernen und die Form des Eingabebildes als Matrix-Form beizubehalten. Das CNN wurde von Yann LeCun et al. im Jahr 1989 vorgestellt (61) und gilt als einer der vielversprechendsten Ansätze zur Deep Learning-gestützten Bildverarbeitung. Ein CNN besteht aus Faltungsschichten (*Convolutional Layers*), Poolingschichten (*Pooling Layers*) und vollständig verbundenen Schichten (*Fully Connected Layers*). Diese verbundenen Schichten eignen sich aufgrund ihrer Verschiebungsinvarianz und Unempfindlichkeit gegenüber natürlichen Bildvariationen wie Beleuchtung, Rotation, Translation und Skalierung besonders gut für die Bildanalyse (62).

Der Zweck der Faltungsschicht ist die Untersuchung des Eingabebildes aus verschiedenen Perspektiven. Sie ist in der Lage, in dem Eingabebild einzelne Merkmale wie Linien, Kanten und Formen mittels eines Filters, des sogenannten Kernels, zu erkennen und zu extrahieren. Die Verarbeitung des Eingabebildes erfolgt in Form einer Matrix. Das Ergebnis ist die Multiplikation der Matrix des Eingabebildes mit der des Kernels und wird auch als Feature Map bezeichnet (siehe Abbildung 2). Durch die verschiedenen Filter kann das Eingabebild unterschiedliche Feature Maps haben (siehe Abbildung 3).

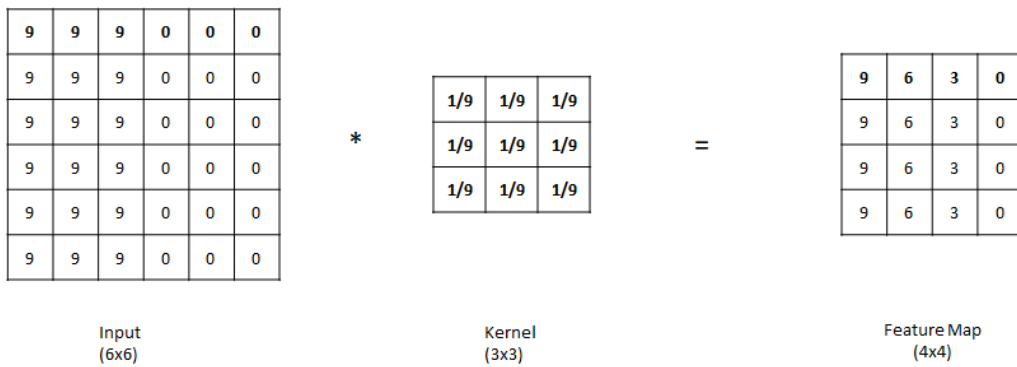


Abbildung 2. Convolution mit Kernel bzw. Filter zum Feature Maps: Eingabebilder(6x6) werden durch Kernel (Filter, 3x3) zur Feature Map (4x4) gerechnet. Eigene Darstellung.

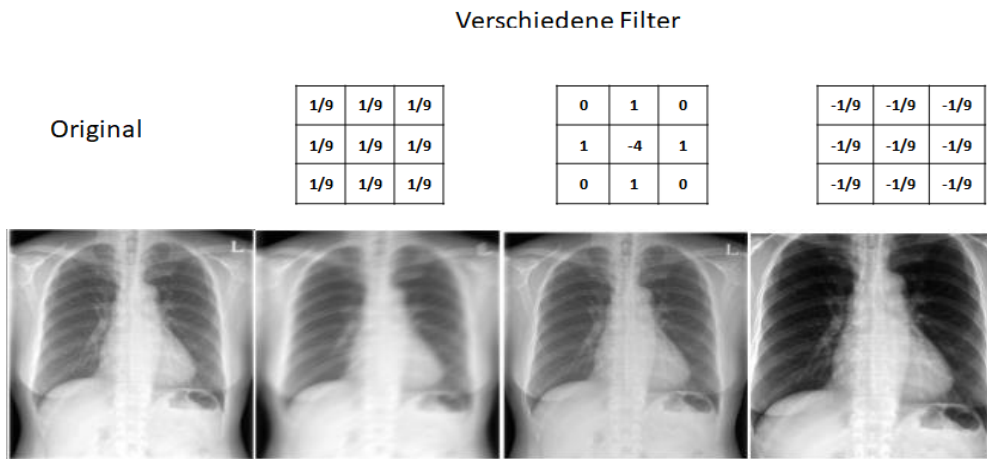


Abbildung 3. Je nach Filter entstehen verschiedene Feature Maps. Eigene Darstellung.

Bei den Poolingschichten werden die Informationen der Feature Map durch einen Maximalwert oder Mittelwert komprimiert, um den Rechenaufwand und überflüssige Informationen zu reduzieren sowie wichtige Merkmale hervorzuheben. Wie in Abbildung 4 wird durch die Komprimierung die Anzahl der Pixel von 16 auf 4 reduziert.

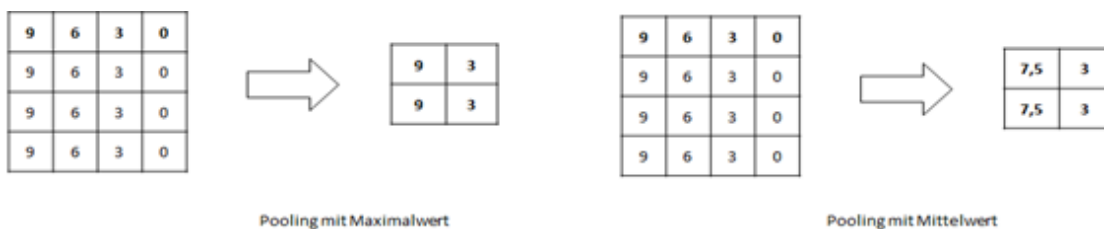


Abbildung 4. Pooling mit Maximalwert und Mittelwert. Eigene Darstellung.

Die vollständigen verbundenen Schichten schließen sich den sich wiederholenden Abfolgen der Faltungsschichten und Poolingschichten an. Hier werden alle Merkmale der vorgelagerten Schichten mit jedem Ausgabemerkmale verknüpft wie beim Perzeptron (siehe Abbildung 5).

Zur Bildanalyse wurde die LeNet5-Architektur von LeCun et al. im Jahr 1998 veröffentlicht. Diese ist eine der ersten Topologien eines CNN, was aus 6 Schichten mit Pooling und Konvolutionsschichten besteht. Mit dem LeNet5 konnte eine Fehlerrate von 0,95% auf dem MNIST (Modified National Institute of Standards and Technology) Datensatz für die Klassifikation von handgeschriebenen Ziffern erzielt werden (63).

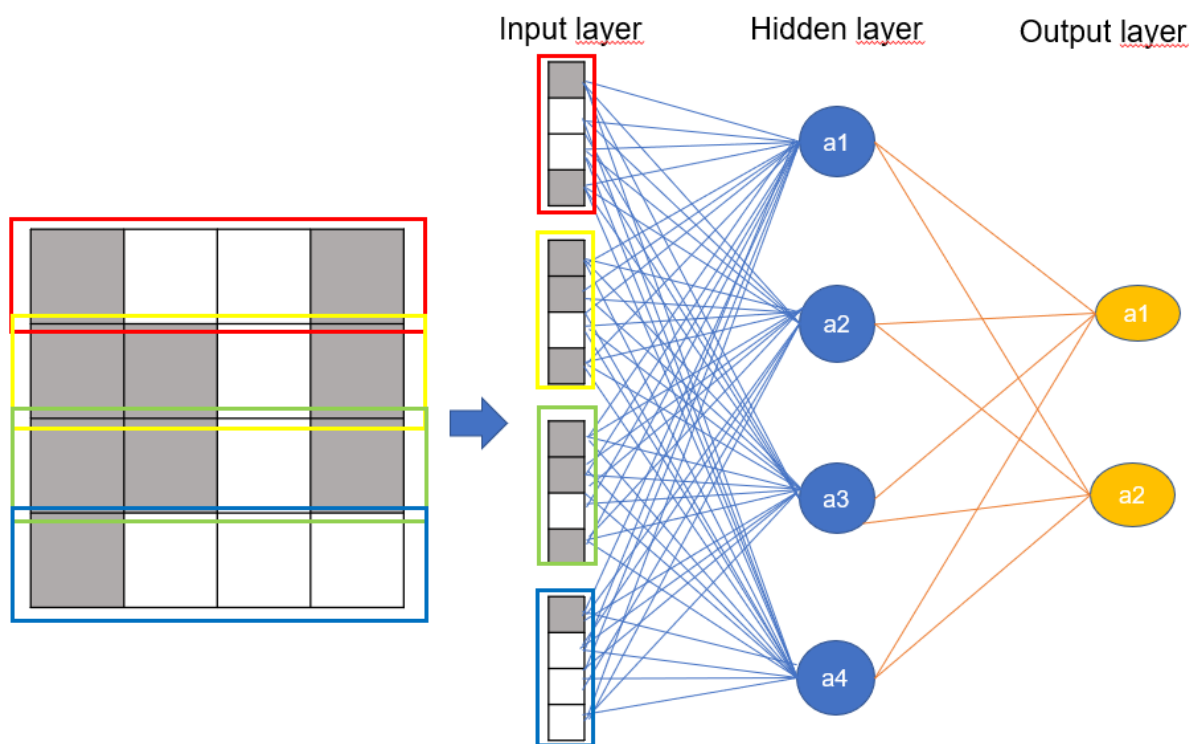


Abbildung 5. Die vollständigen verbundenen Schichten. Eigene Darstellung.

Das AlexNet ist die erste CNN-Architektur, die eine führende Erkennungsleistung im ILSVRC 2012 (ImageNet Large Scale Visual Recognition Challenge 2012) Wettbewerb gezeigt hat. Es wurde von Alex Krizhevsky et al. veröffentlicht (64). Testdaten bestanden aus 150.000 Fotos in 1000 Objektklassen. Im Gegensatz zum LeNet hat das AlexNet 8 Schichten in paralleler Struktur und verwendete als erste Architektur effizient Grafikerarbeitungseinheiten (GPUs) für die Rechenoperationen.

Der Gewinner des ILSVRC 2014-Wettbewerbs war GoogLeNet (Inception v1), welches auf dem ImageNet Datensatz sehr nah an die Leistung eines Menschen herankam. Im Jahr 2016 wurde für den Deep Learning Algorithmus Inception-V3 von GoogLeNet eine hohe Sensitivität und Spezifität für die Erkennung einer diabetischen Retinopathie nachgewiesen (65). Im Jahr 2017 wurden Ergebnisse einer Studie veröffentlicht, welche die Performance eines CNN für die Diagnose von Hautkrebs untersuchte. Im Vergleich zu Dermatologen erzielte das CNN hier eine bessere Performance (66).

1.4.3. Fully Convolutional Neural Network und U-Net

Im Gegensatz zum Menschen erkennen Computer Bilder in Form von Zahlen, beispielsweise wird der Kontrast als Wert zwischen 0 und 255 und Farbe mittels drei RGB-Kanälen und Kontrast ausgedrückt. Diese Zahlen aus zweidimensionalen Arrays werden bei CNNs in den Konvolutionsschichten prozessiert, in der Pooling Schicht in eindimensionale Arrays umgewandelt und entsprechend der Architektur des Perzeptrons weiter verrechnet (siehe Abbildung 5).

CNN-Algorithmen zur Klassifikation von Bildern wie Alexnet und GoogLeNet verkleinern das Eingabebild auf eine feste Größe, die für das Netzwerk geeignet ist. Diese Algorithmen können zwar vorhersagen, zu welcher Klasse ein Objekt in einem Bild gehört, jedoch sind sie nicht in der Lage zu erkennen, wo sich das Objekt befindet. Wie oben beschrieben, liegt das daran, dass die Information über die Lokalisation der Objekte bei der Umwandlung eines zweidimensionalen Arrays von Pixelwerten in einen Vektor in vollständig verbundenen Schichten verloren geht.

Im Jahr 2014 wurde von Long et al. ein Fully Convolution Neural Network für die semantische Segmentation veröffentlicht (66). Im Vergleich zu CNNs haben FCNs keine vollständige verbundene Schicht (fully connected layer), was nur Eingabebilder mit fester Größe zulässt. Stattdessen verwenden FCNs 1×1 Faltungsschichten mit einer Kernelgröße von 1×1 .

Im Jahr 2015 haben Ronneberger et al. eine konvolutionelle neuronale Netzstruktur basierend auf FCNs für die biomedizinische Bildsegmentierung der sogenannten U-Nets (67) präsentiert. Zum Zeitpunkt seiner Einführung übertraf das U-Net die Leistung aller anderen Methoden bei der International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI)

Challenge für die neuronale Segmentierung anhand von elektronenmikroskopischen Bildern sowie bei der ISBI Cell Tracking Challenge (67).

Das U-Net enthält die typischen CNN-Komponenten von Filtern, Aktivierungsfunktionen und Pooling (siehe Abbildung 6). ReLu bzw. Gleichrichter beschreiben eine Aktivierungsfunktion, welche, wenn eine Eingabe kleiner als 0 ist, 0 ausgegeben und, wenn der Eingangswert größer als 0 ist, den Eingabewert unverändert ausgegeben (siehe Abbildung 7). U-Nets bestehen aus einem Netzwerk zum Erhalten eines Bildkontexts in Encoderstruktur auf der einen Seite und einem Netzwerk zur Lokalisation in Decoderstruktur auf der anderen Seite in symmetrischer Form. Es gibt auch Verbindungen zwischen den Ebenen des Encoders und des Decoders („skip connections“).

Die Ausgänge der Encoder-Ebenen werden über die „skip connections“ mit den entsprechenden Decoder-Ebenen-Eingängen verkettet. Durch diese Verkettung kann das Problem gelöst werden, dass bei der Komprimierung mit Bildgrößenverkleinerung durch Pooling im Encoder ein feiner Detailinformationsverlust bei der Lokalisation von Pixeln entsteht. So bleiben Informationen sowohl über die Detaillokalisierung als auch über semantische Informationen erhalten. Diese Informationen bestimmen, zu welcher Klasse die einzelnen Pixel gehören. Somit können durch den Encoder kontextuell abstrakte Bildinformationen extrahiert und diese dann über den Decoder und die „skip connections“ wieder in den räumlichen Kontext integriert werden.

Die überwiegende Mehrheit erfolgreicher Algorithmen zur 3D-Bildsegmentierung im medizinischen Bereich basiert auf 3D-Varianten der U-Net-Architektur, die von Çiçek et al. auf die 3D-Bildsegmentierung erweitert wurde (68). Während das U-Net eine vollständige 2D-Architektur ist, verwendet das 3D U-Net 3D-Volumina als Eingabe und führt eine 3D Konvolution, ein 3D Maxpooling sowie eine 3D transponierte Convolution durch.

Man könnte die Vermutung anstellen, dass 3D-Bilddaten in einen Stapel von 2D-Bildern geschnitten und Schicht für Schicht segmentiert werden könnten und dann keine 3D-Version des U-Net nötig wäre. Anatomische Strukturen weisen jedoch in allen drei räumlichen Dimensionen Merkmale auf, was bedeutet, dass das Auslassen einer

Dimension die für das Netzwerk verfügbaren Informationen einschränken würde (69). Das Schneiden von 3D-Daten ist daher keine Alternative, es sei denn, es werden andere Maßnahmen zur Berücksichtigung der Dreidimensionalität anatomischer Merkmale getroffen.

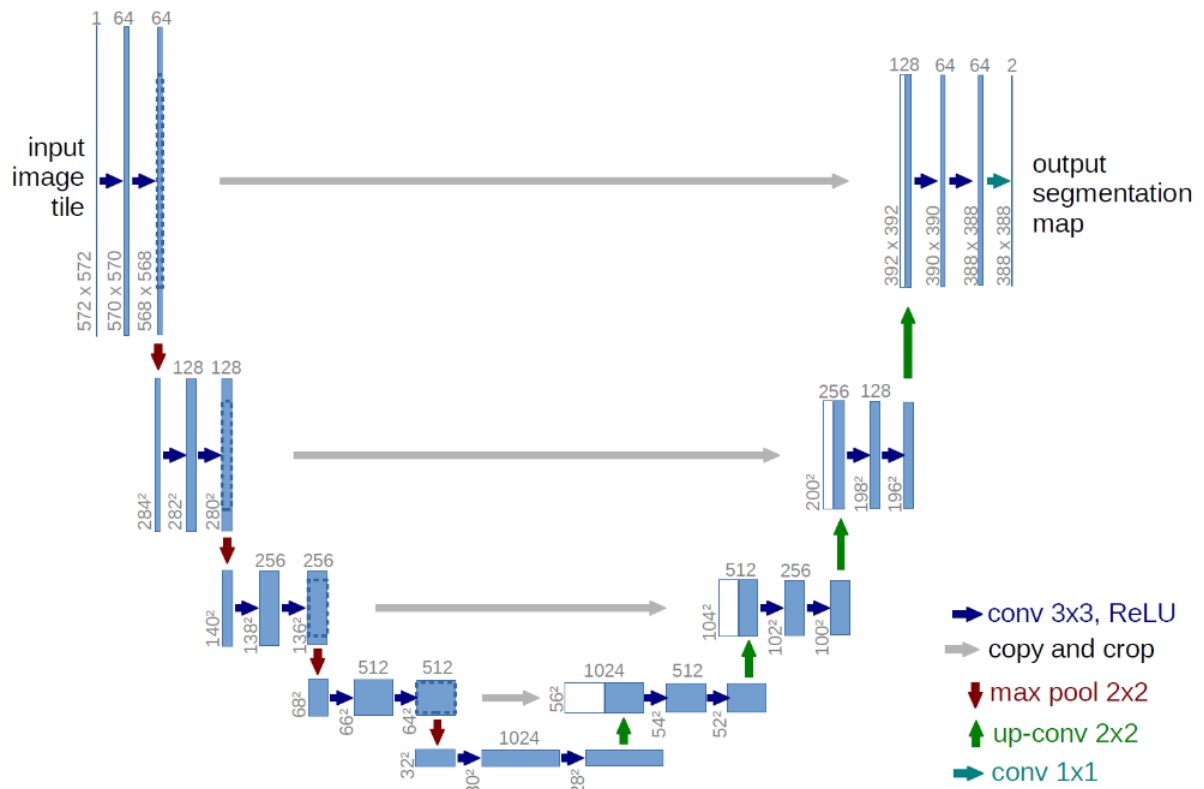


Abbildung 6. Schematische Darstellung von U-Net Struktur. Entnommen aus der Publikation: „Pattern Recognition and Image Processing“, veröffentlicht auf der Seite der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg unter einer CC-BY-Lizenz. Abrufbar unter <https://lmb.informatik.uni-freiburg.de/people/ronneber/u-net/> Abgerufen am 16.01.2023.

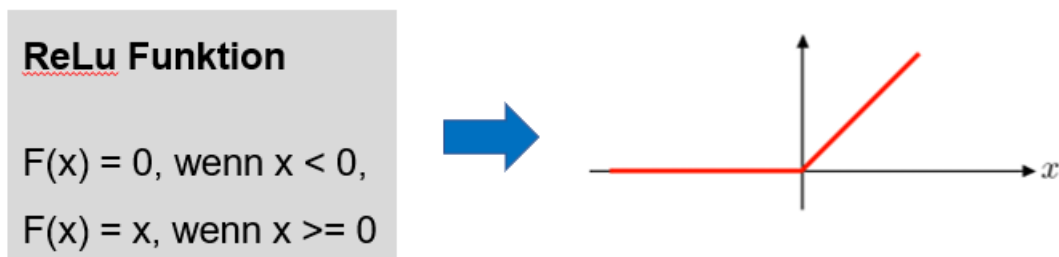


Abbildung 7. ReLu Funktion. Entnommen aus Wikimedia Commons mit eigener Änderung unter CC BY 4.0. via Wikimedia Commons. Abrufbar unter https://commons.wikimedia.org/wiki/File:ReLU_and_Nonnegative_Soft_Thresholding_Functions.svg Abgerufen am 20.01.2023.

1.4.4. Resampling der Bilddaten durch SimpleITK

Im Gegensatz zu anderen Programmibliotheken, die Bilder als Arrays behandeln, belegt ein Bild in SimpleITK einen Bereich im physischen Raum, der durch seine Metadaten (Ursprung, Größe, Abstand und Richtungskosinusmatrix) definiert ist. Diese Attribute bzw. Metadaten sind zur physikalischen Koordination erforderlich und dadurch können die Bilder als anatomische Strukturen mit räumlichen Positionen repräsentiert werden (siehe Abbildung 8). Deshalb können zwei Bilder mit gleichen Pixeldaten und Abständen nicht als gleichwertig angesehen werden (siehe Abbildung 13).

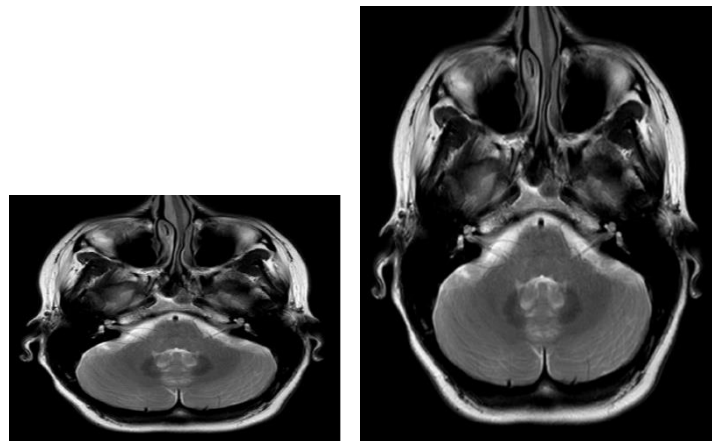


Abbildung 8. Das Bild ohne (links) und mit räumlichen Metadaten (rechts). Entnommen aus MRI Brain Septum Deviation mit eigener Änderung unter CC BY 4.0. via Wikimedia Commons. Abrufbar unter https://commons.wikimedia.org/wiki/File:MRI_Brain_Septum_Deviation.png?uselang=de Abgerufen am 20.01.2023.

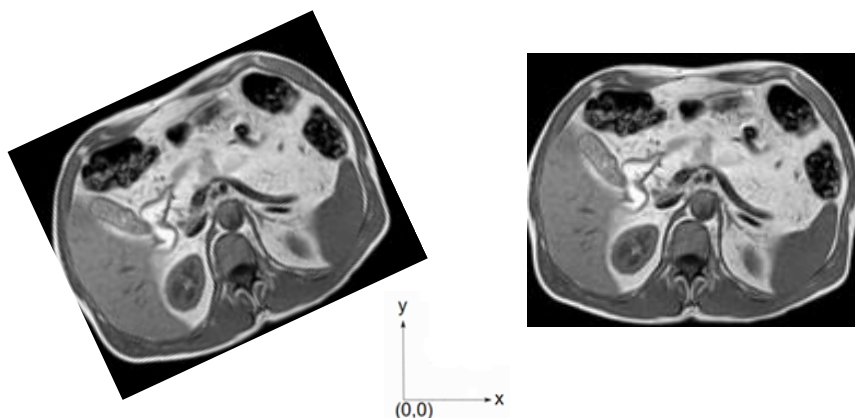


Abbildung 9. Zwei Bilder mit exakt den gleichen Pixeldaten. In SimpleITK werden diese nicht als das gleiche Bild betrachtet, da sie unterschiedliche räumliche Positionen einnehmen. Entnommen aus Pankreaslipomatose bei Mukoviszidose von Hellerhoff mit eigener Änderung. unter CC BY 3.0. via Wikimedia Commons. Abrufbar unter https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/3/3e/Pankreaslipomatose_bei_Mukoviszidose_45jm_-_MRT_T2_und_T1_axial_-_001.jpg Abgerufen am 23.01.2023.

1.4.5. Bildaufbereitung

Vor der Analyse von medizinischen Bildern durch neuronale Netzwerke ist es nötig, eine Bildaufbereitung durchzuführen. Der Zweck besteht darin, die gewünschten Informationen in der Aufnahme hervorzuheben oder zu löschen. Die Reduktion von Bildrauschen ist eine Technik zur Entfernung von dezenten, zufälligen Intensitätsschwankungen der Voxel, wie beispielsweise elektronischem Rauschen, das bei der Entstehung eines Bildes erzeugt wird. Mögliche Korrekturalgorithmen sind hier z.B. ein gleitender Mittelwertfilter („moving average“), ein Gaußscher Filter (Gaussian) und ein rekursiver Gaußscher Filter (Recursive Gaussian) (siehe Abbildung 10).

Ein Nachteil der Rauschreduktion ist eine hierdurch entstehende Weichzeichnung der Aufnahmen. Somit muss eine vorsichtige Einstellung der Intensität der Rauschreduktion erfolgen, um eine Abgrenzbarkeit der Strukturen zu erhalten.

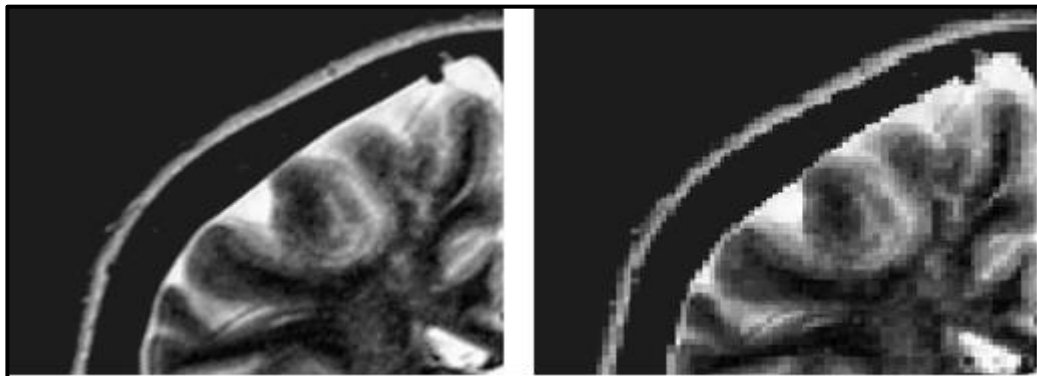


Abbildung 10. Originalbild des Gehirns (links) und Bild mit angewendetem Gauß-Filter (rechts). Entnommen aus Occipital proton magnetic resonance spectroscopy (1H-MRS) reveals normal metabolite concentrations in retinal visual field defects von Boucard CC, Hoogduin JM, van der Grond J, Cornelissen FW mit eigener Änderung unter CC BY 2.5. via Wikimedia Commons. Abrufbar unter https://commons.wikimedia.org/wiki/File:PLoS_ONE_0000222_g001_MRS.jpg Abgerufen am 20.01.2023.

1.4.6. Zielsetzung der Arbeit

Die Anwendung der radiologischen Bildgebung im klinischen Alltag ist zur zuverlässigen Diagnose unabdingbar. Dafür soll die medizinische Bildanalyse weiterentwickelt werden. Die Entwicklung eines neuronalen Netzwerks mit U-Net-Architektur könnte Fehler und Variabilität in der klinischen Praxis reduzieren. Die Analyse von Bilddaten soll neben der aktuellen anatomischen Analyse auch die Anwendung verschiedener quantitativer Analysen erleichtern.

Ziel dieser Arbeit ist die Implementierung eines Deep Learning Algorithmus zur automatisierten Segmentierung der Nieren. Dabei soll zudem sowohl die Erkennung der Lokalisation karzinomsuspekter Areale möglich sein als auch die Unterscheidung zwischen dem gesunden Gewebe und der Tumoren.

Es soll ein neuronales Netz basierend auf der U-Net Architektur aufgebaut werden und mit einem Datensatz aus 502 von Experten annotierten Nieren-CT-Untersuchungen trainiert werden. Anschließend soll die Genauigkeit der Segmentation ermittelt werden. Zugleich werden statistische Analyse mittels SPSS retrospektiv vorgenommen und ermitteln.

Es sollen hierbei folgende Fragen beantwortet werden:

1. Ist eine robuste, automatisierte Segmentierung der Nieren mittels eines neuronalen Netzwerkes basierend auf der U-Net Architektur durch Trainingsdatensatz möglich?
2. Wie ist die Segmentierungsleistung der Studie?
3. Sind eine verlässliche Detektion und Segmentierung karzinomsuspekter Läsionen der Nieren möglich?
4. Gibt es signifikante Korrelationen zwischen Patientendaten (Alter, Geschlecht, anamnestische Daten) und den Ursachen?

2. Material und Methode

2.1. Studienaufbau

Aus einer Liste von Patientinnen und Patienten wurden diejenigen identifiziert, bei denen im Zeitraum von 2004 bis 2019 an der Charité – Universitätsmedizin Berlin mittels Kontrastmittel-gestützter CT ein histopathologisch gesicherter bösartiger Tumor der Niere diagnostiziert wurde. Die CT-Datensätze wurden anschließend in eine Excel-Tabelle übertragen. In einem nächsten Schritt wurden alle CT-Schnittbilder im DICOM-Format (Digital Imaging and Communications in Medicine) aus der radiologischen Datenbank PACS (Picture Archiving and Communication System) extrahiert, anonymisiert und auf einem zentralen Netzwerkspeicher gespeichert. Jede Untersuchung bestand aus vier Unterordnern: Native, arterielle, frühvenöse- und spätvenöse Phase.

Um die Richtigkeit der Erstdiagnose zu bestätigen, wurden die Bilder nach der Segmentation durch eine radiologische Fachärztin überprüft. Fälle mit Zystennieren wurden ausgeschlossen. Für die finale Auswertung blieben 502 anonymisierte Datensätze. Diese 502 Datensätze wurden nach Geschlecht, Alter, Tumorentität, Tumorlokalisierung, Tumorgröße, OP-Datum, CT-Bilddatum, Datum der pathologischen Untersuchung, Tumorentität und Tumorgrading untergliedert.

2.2. Vorbereitung der Bilddaten

Alle Bildschichten bzw. DICOM-Dateien wurden vor Anwendung eines neuronalen Netzes durch ein geeignetes Bildverarbeitungsprogramm, ITK-SNAP, segmentiert. Hierfür wurden die Aufnahmen im Weichteilfenster betrachtet (siehe Abbildung 11). Mit „Label 1“ wurden die Tumoranteile in allen Bildschichten segmentiert. Das gesunde Nierengewebe wurde mit „Label 5“ segmentiert (siehe Abbildung 12). Wenn mehr als ein Tumor gleicher Tumorentität in einem Fall vorhanden war, wurde „Label 1“ für alle Tumoranteile angewendet (siehe Abbildung 13). Im Falle verschiedener Tumorentitäten innerhalb eines Falles wurden unterschiedliche Labels gewählt. Nierenzysten wurde das „Label 6“ zugeordnet (siehe Abbildung 14). Zum Dateneinlesen wurden diese Bilder in das NIfTI Format umgewandelt.

Aufgrund der verschiedenen Bildartefakte wie z.B. wirkliche und unwirkliche Patientenbewegung können die Strukturen am Rand des Feldes auf der gegenüberliegenden Seite aufgetragen werden. Diese Artefakte werden durch die Bildaugmentierung reduziert werden (70).

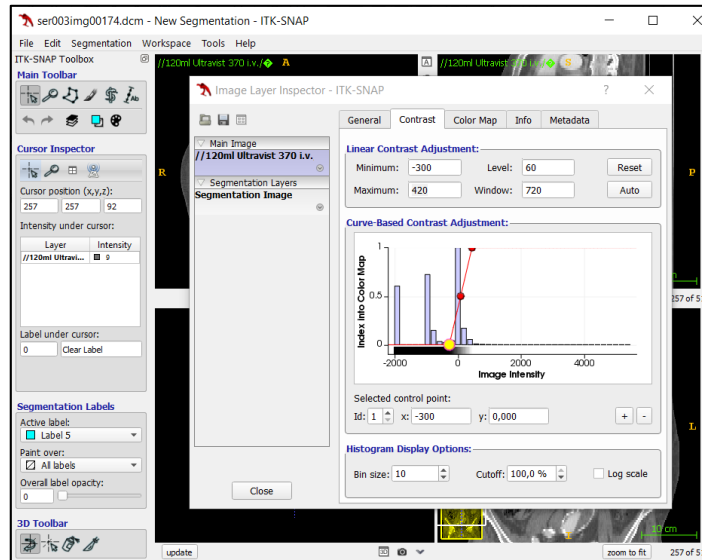


Abbildung 11. Kontrastvalidierung mit Weichteilfenster zwischen -300 und +420 bzw. einem Fensterzentrum von 60 HU und einer Fensterbreite von 360 HU. Eigene Darstellung.

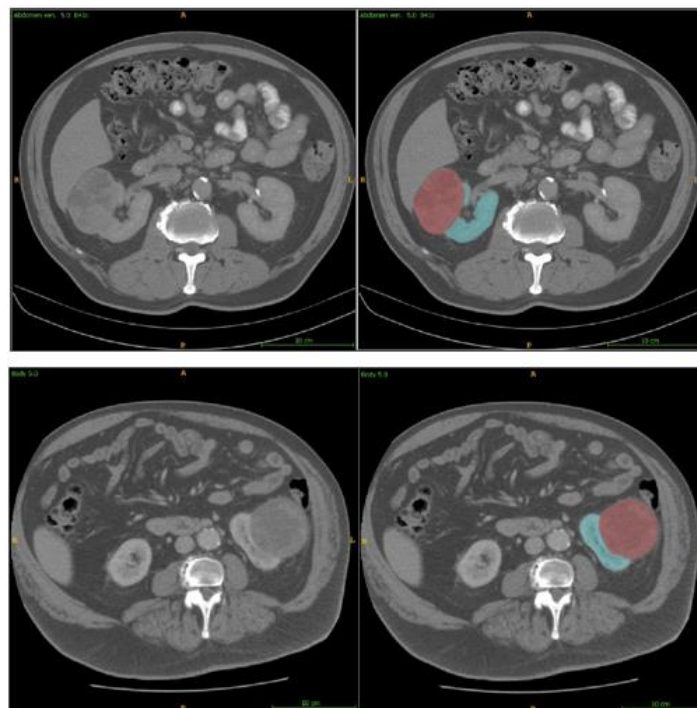


Abbildung 12. Vor und nach der Segmentierung von Tumorgewebe in roter Farbe (Label 1) und gesundem Nierengewebe in blauer Farbgebung (Label 5) bei klarzelligem Nierenzellkarzinom (oben) und papillärem Nierenkarzinom (unten). Eigene Darstellung.

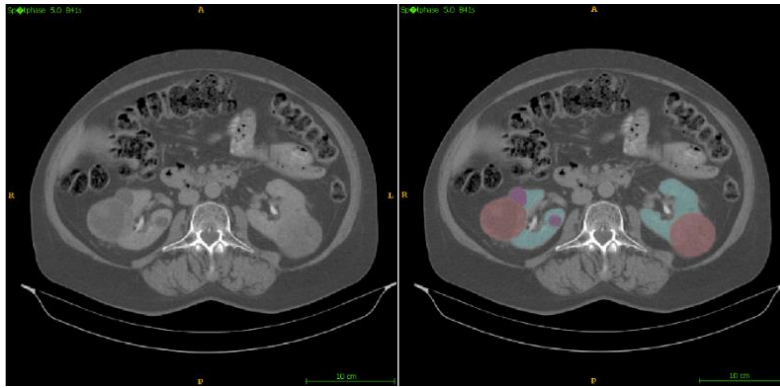


Abbildung 13. Vor und nach der Segmentierung zweier papillärer Tumore in roter Farbe (Label 1) mit zwei Zysten in lilafarbener Darstellung (Label 6). Eigene Darstellung.

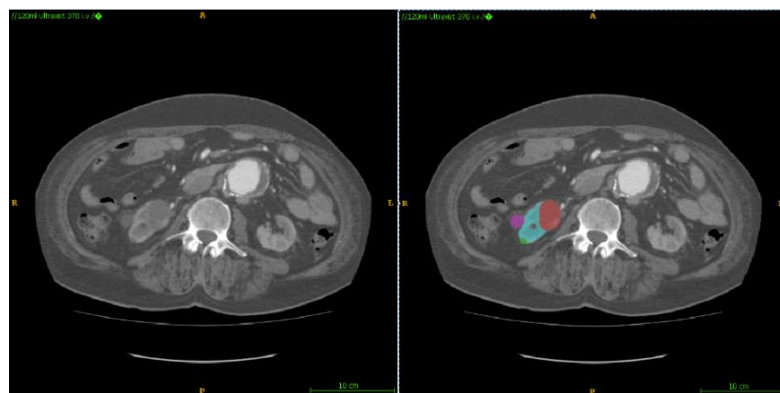


Abbildung 14. Vor und nach der Segmentierung zweier Tumore unterschiedlicher Entitäten in roter (Label 1) und grüner Farbe (Label 2) und Darstellung der Zyste in lila (Label 6). Eigene Darstellung.

2.3. Training des Deep Learning Modells

2.3.1. Aufbau den Netzwerkes

Für die Segmentation der Nieren und des Tumors wurde ein U-ResNet mit sechs Blöcken verwendet. Jeder Block besteht aus einem Residual Block mit zwei Convolutional Blöcken. Zur Aktivierungsfunktion wurde die Parametric Rectified Linear Unit (PReLU) angewendet (71).

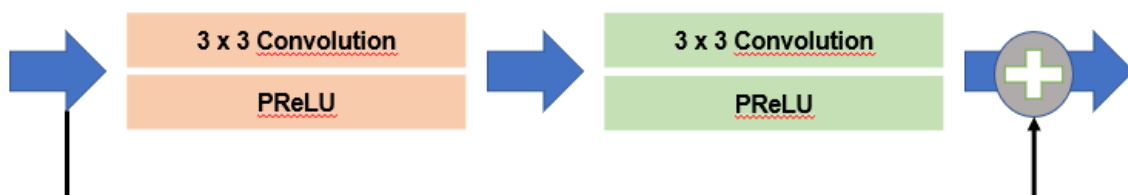


Abbildung 15. Aufbau eines Residual Blocks mit zwei Convolutional-Schichten. Mit dem ursprünglichen Input wurde Output zusammengefügt. Eigene Darstellung.

2.3.2. Hyperparameter

Mittels Early Stopping wurden 100 Epochen durchgeführt, um den durchschnittlichen Dice Koeffizient nach jeder Epoche als Schlüsselmetrik errechnen zu können (72). Das Training wurde beendet, wenn keine Verbesserung der Schlüsselmetrik innerhalb von 100 Epochen vorgekommen ist.

2.3.3. Statistische Auswertung

Die Datenbank wurde zuerst aufgebaut auf Basis der SAP-Informationen von 502 Patientinnen, die zwischen 2004 und 2019 eine CT-Untersuchung und einen histopathologischen Befund an der Charité erhielten. Alle im SAP vorhandenen Informationen zu den Patientinnen und Patienten wurden zum Aufbau der Datenbank analysiert und in Microsoft Excel übertragen. Zur Auswertung der Ergebnisse wurde IBM SPSS Statistics 26 verwendet.

3. Ergebnisse

3.1. Statistische Ergebnisse

3.1.1. Patientengruppe

Es wurden 361 (71,9%) männliche Patienten sowie 141 (28,1%) weibliche Patientinnen analysiert (siehe Tabelle 4). Der/die älteste Patient*in war 86 Jahre und der/die jüngste 28 Jahre alt (siehe Tabelle 5).

	Anzahl	Prozent (%)
Männer	361	71,9
Frauen	141	28,1
Gesamt	502	100,0

Tabelle 4. Deskriptive Statistik zur Geschlechtsverteilung.

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Std.- Abweichung
Alter	502	28	86	63,44	11,137
Gültige Werte (Listenweise)	502				

Tabelle 5. Deskriptive Statistik zum Altersunterschied.

Zum Zeitpunkt der CT-Bildgebung betrug das Durchschnittsalter 63,4 Jahre (Mittelwert 63 Jahre; Standardabweichung 11,1 Jahre) (siehe Abbildung 16). Die meisten Patientinnen und Patienten kommen mit einer Anzahl von 160 (31,9%) aus der Altersgruppe zwischen 70 und 79 Jahren (siehe Abbildung 17).

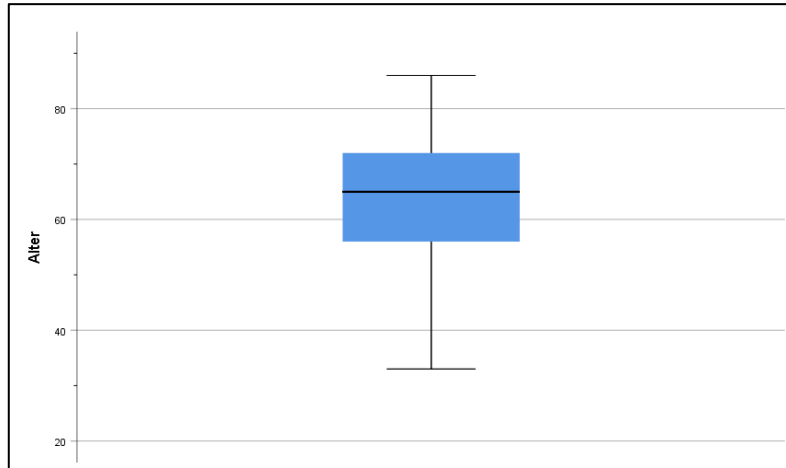


Abbildung 16. Box-Plot zur Überprüfung der Symmetrie der Altersverteilung.

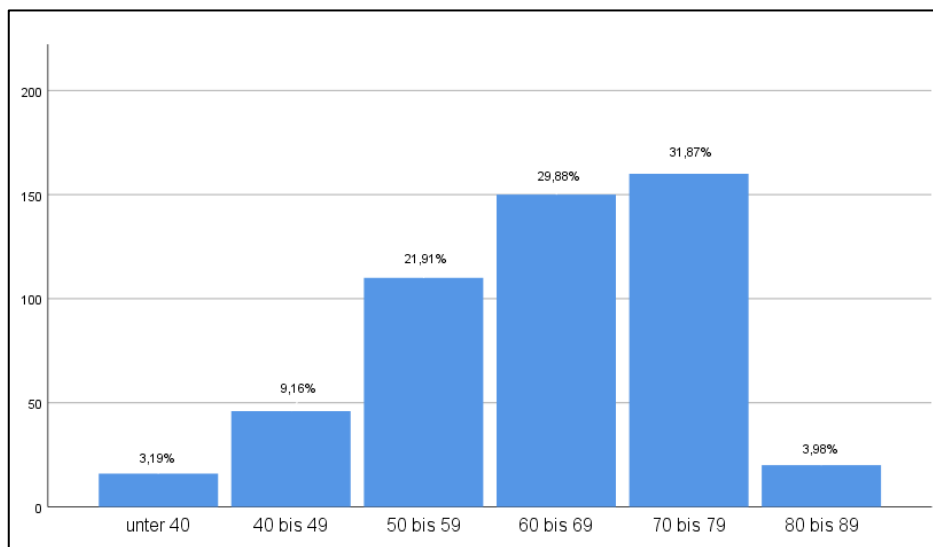


Abbildung 17. Histogramm zur Darstellung der Altersverteilung.

3.1.2. Tumorentitäten und deren Verteilung

Das Kollektiv bestand aus 46 Fällen mit benignen Nierentumoren und 426 Fällen mit bösartigen Tumoren der Niere (siehe Tabelle 6). Darunter waren 45 Fälle (9% von Onkozytomen und ein Fall (0,2%) mit einem Angiomyolipom. Das klarzellige Nierenzellkarzinom bildet die häufigste maligne Tumorentität mit einer Anzahl von 316 (62,9%). Darauf folgte das papilläre Nierenzellkarzinom mit 78 Fällen (15,5%). Tabelle 7 und Abbildung 18 zeigen die Tumorentitäten und deren Verteilung.

30 Fälle (5,1%) mit gemischten Nierenzellkarzinomen, wie z.B. ein papilläres Nierenzellkarzinom mit zusätzlichem Anteil eines sarkomatoiden Nierenkarzinoms oder

mehrere Tumoren verschiedener Entitäten innerhalb eines Patienten bzw. einer Patientin, wurden ausgeschlossen. In einem Fall wurden beispielsweise vier Nierenzellkarzinome identifiziert, die unterschiedliche Entitäten aufwiesen.

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente
Gültig	Benigne Tumoren	46	7,8	9,2
	Maligne Tumoren	426	72,0	84,9
	Ausgeschlossen	30	5,1	6,0
	Gesamt	502	84,8	100,0

Tabelle 6. Verteilung der Tumordignität.

	Anzahl	Prozent(%)
Onkozytom	45	9,0
Angiomyolipom	1	,2
Klarzelliges NCC	316	62,9
Papilläres NCC	78	15,5
Chromophobes NCC	28	5,6
Ductus-Bellini-Karzinom	2	,4
Sarkomatoides NCC	2	,4
Urothel CA	8	1,6
Gemischtes NCC	8	1,6
Mehrere Tumoren	14	2,8
Gesamt	502	100,0

Tabelle 7. Verteilung der Tumorentitäten.

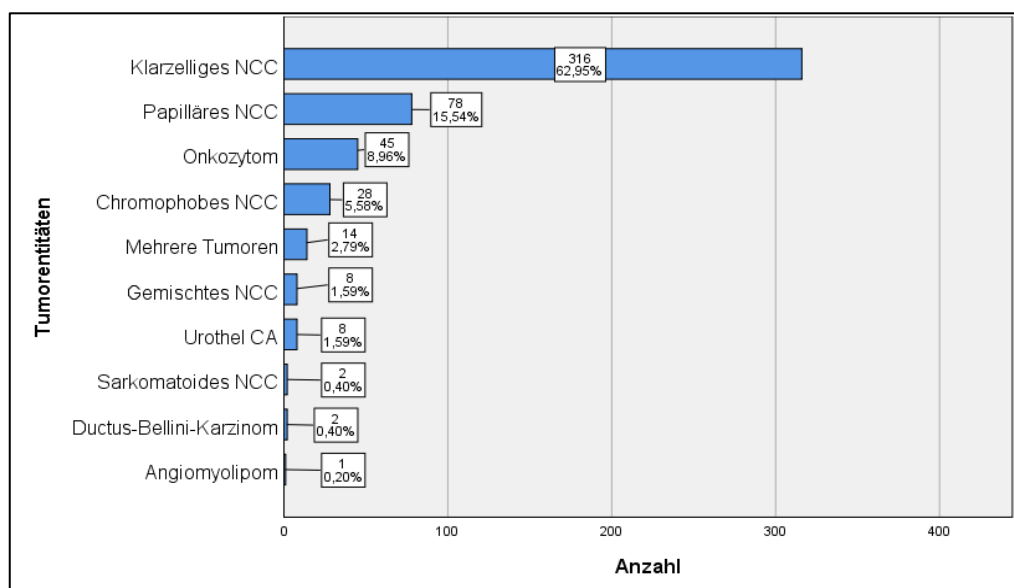


Abbildung 18. Histogramm der Tumorentitäten.

3.1.3. Tumorlokalisation

Tabellen 8 und 9 zeigen die seitenabhängige Tumorlokalisation der untersuchten Fälle. Dabei wurden die Fälle, in denen mehrere Tumore und gemischte Tumortypen vorkamen, für die Statistik der Tumorlokalisation ausgeschlossen. Insgesamt 232 (46,2%) Tumore sind linksseitig und 248 (49,4%) rechtsseitig lokalisiert.

	Häufigkeit	Prozent(%)
Links	232	46,2
Rechts	248	49,4
Ausgeschlossen	22	4,4
Gesamt	502	100,0

Tabelle 8. Tumorlokalisation.

158 (31,5%) Tumore befinden sich anatomisch im oberen Nierenpol, 133 (26,5%) im mittleren Drittel der Niere sowie 125 (24,9%) im unteren Pol. In 21 Fällen (4,2%) dehnen sich die Tumoren auf die oberen zwei Drittel der Niere aus und in 19 Fällen (3,8%) auf die unteren beiden Drittel. Außerdem ist in 16 Fällen (3,2%) die ganze Niere betroffen.

	Häufigkeit	Prozent(%)
im oberen Pol	158	31,5
im mittleren Drittel	133	26,5
im unteren Pol	125	24,9
die oberen zwei Drittel	21	4,2
die unteren zwei Drittel	19	3,8
ganze Niere	16	3,2
Ausgeschlossen	30	6,0
Gesamt	502	100,0

Tabelle 9. Anatomische Tumorlokalisation.

3.1.4. Tumorgröße

Der kleinste Tumor wies einen Diameter von nur 6 mm auf. Der größte Tumor maß hingegen 190 mm im längsten Diameter. Die durchschnittliche Tumorgröße betrug 51,6 mm mit einer Standardabweichung von 31,0 mm (siehe Tabelle 10). Wenn 2 Tumoren gleicher Entität innerhalb eines Patienten bzw. einer Patientin vorhanden waren, wurde nur der größere Tumor in die Statistik miteinbezogen.

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Std.-Abweichung
Tumorgröße in mm	502	6,00	190,00	51,61	31,04
Gültige Werte (Listenweise)	502				

Tabelle 10. Tumorgröße mit Standardabweichung.

3.1.5. Einteilung des histologischen Differenzierungsgrades

Für das Grading wurden die Fälle, die mehrere Tumore mit verschiedenen Entitäten, einen gemischten Tumor oder ein Urothelkarzinom aufwiesen, ausgeschlossen (18 Fälle bzw. 3,6%). Die Fälle mit mehreren Tumoren gleicher Entität und gleichzeitig verschiedenen Gradings wurden eingeschlossen (12 Fälle bzw. 2,4%). In diesen Fällen wurde nur das jeweils höhere Grading berücksichtigt. Es gab Fälle, bei denen im pathologischen Befund keine Aussage zum Grading getroffen, jedoch eine Tumorentität benannt wurde (12 Fälle bzw. 2,4%). Diese Fälle wurden nicht ausgewertet. Onkozytome und Angiomyolipome (47 Fälle bzw. 9,4%, dazu ein Fall mit 4 Onkozytomen) wurden bei dieser Auswertung ebenso ausgeschlossen (siehe Tabelle 11).

	Häufigkeit	Prozent (%)
G1	48	8,1
G2	265	44,8
G3	109	18,4
G4	3	,5
Benigene Tumore	47	7,9
Ausgeschlossen	18	3,0
Keine Grading	12	2,0
Gesamt	502	84,8

Tabelle 11. Einteilung des histologischen Differenzierungsgrades.

3.2. Statistische Auswertung der Daten

3.2.1. Chi-Quadrat Unabhängigkeitstest

Zur Bestimmung eines möglichen Zusammenhangs zwischen Geschlecht und Altersgruppe der Patientinnen und Patienten mit solidem Nierentumor wurde der Chi-Quadrat-Test durchgeführt. 106 Patienten (21,1%) sind jeweils in den Altersgruppen zwischen 60 und 69 bzw. 70 und 79. Im Gegensatz dazu ist die Altersgruppe zwischen 70 und 79 die häufigste Gruppe (54, 10,8%) bei den Frauen (siehe Abbildung 19). Der Chi-Quadrat-Wert ergab $X^2 = 9,437$ ($p > 0,05$). Somit war kein signifikanter Zusammenhang zwischen Geschlecht und Alter erkennbar (siehe Tabelle 12).

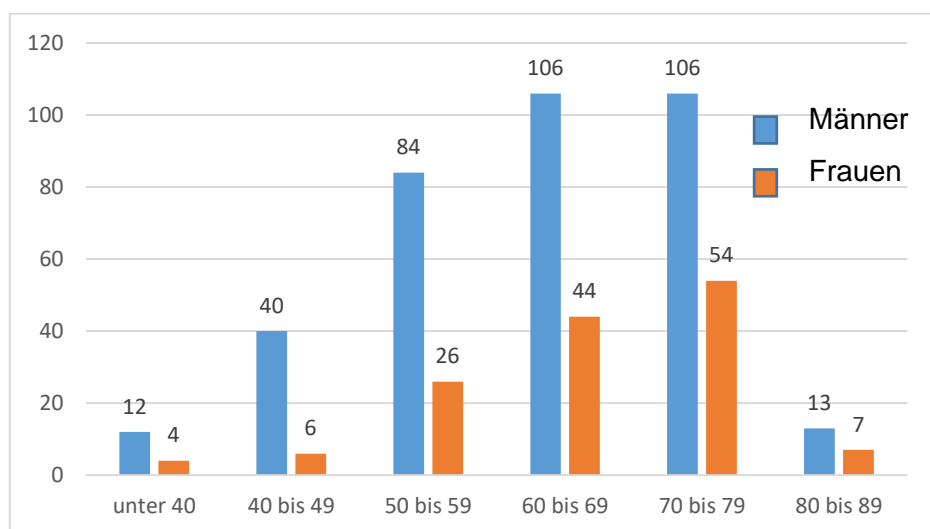


Abbildung 19. Verteilung nach Altersgruppe und Geschlecht.

	Männer	%	Frauen	%	Gesamt	%
unter 40	12	3,30%	4	2,80%	16	3,20%
40 bis 49	40	11,10%	6	4,30%	46	9,20%
50 bis 59	84	23,30%	26	18,40%	110	21,90%
60 bis 69	106	29,40%	44	31,20%	150	29,90%
70 bis 79	106	29,40%	54	38,30%	160	31,90%
80 bis 89	13	3,60%	7	5,00%	20	4,00%
Gesamt	361	100,00%	141	100,00%	502	100,00%
Chi-Quadrat	9,437					

Tabelle 12. Kreuztabelle zwischen Geschlecht und Altersgruppe.

Zur Bestimmung eines möglichen Zusammenhangs zwischen Geschlecht und Dignität von Tumoren der Patientinnen und Patienten mit Nierenkarzinom wurde der Chi-Quadrat-Test durchgeführt. In 31 Fällen (9,10%) wurden benigne Tumoren und bei 310 Patienten (91,9%) maligne Tumore diagnostiziert. Im Gegensatz dazu gab es unter den Patientinnen 15 Fälle (11,50%) benigner Tumore und 116 Fälle (88,50%) maligner Tumore. 30 Fälle mit einer gemischten Tumorform wie z.B. Onkozytom mit teilweise klarzelligem Nierenzellkarzinom wurden bei dieser Statistik nicht berücksichtigt. Der Chi-Quadrat-Wert ergab $X^2 = 0,599$ ($p > 0,05$). Es gab somit keinen Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und der Tumordignität (siehe Tabelle 13 und Abbildung 20).

	Männer	%	Frauen	%	Gesamt	%
Benigne Tumore	31	9,10%	15	11,50%	46	9,70%
Maligne Tumore	310	90,90%	116	88,50%	426	90,30%
Gesamt	341	100,00%	131	100,00%	472	100,00%
Chi-Quadrat	0,599					

Tabelle 13. Kreuztabelle zwischen Geschlecht und Tumordignität.

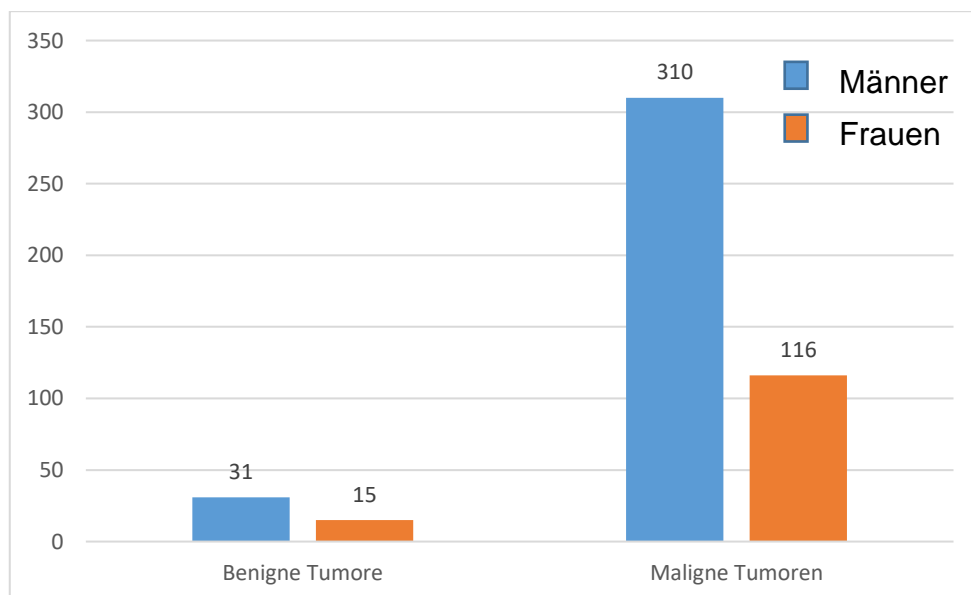


Abbildung 20. Verteilung nach Geschlecht und Tumordignität.

3.2.2. t-Test zwischen Geschlecht und TumorgroÙe

Ein t-Test für eine unabhängige Stichprobe wurde durchgeführt, um einen möglichen Zusammenhang zwischen der durchschnittlichen TumorgroÙe und dem Geschlecht zu ermitteln. Männliche Patienten wiesen durchschnittlich eine TumorgroÙe von 52,34 mm, weibliche Patientinnen eine TumorgroÙe von durchschnittlich 49,74 mm auf (siehe Tabelle 14 und Abbildung 20). Der Levene-Test der Varianzgleichheit lag bei $F=0,558$ ($P>0,05$), somit wurde eine gleiche Varianz angenommen. Der t-Wert lag bei 0,842 ($P>0,05$). Es besteht folglich kein signifikanter Zusammenhang (siehe Tabelle 15).

Geschlecht	N	Mittelwert	Std.- Abweichung
Männer	361	52,34	31,343
Frauen	141	49,74	30,298

Tabelle 14. Die durchschnittliche TumorgroÙe nach Geschlecht.

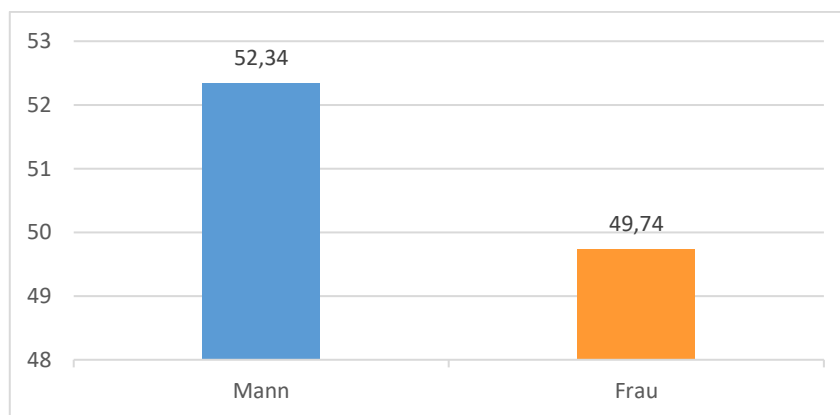


Abbildung 21. Die durchschnittliche TumorgroÙe nach Geschlecht.

	Levene-Test der Varianzgleichheit		T-Test für die Mittelwertgleichheit		
	F	Signifikanz	T	df	Sig. (2-seitig)
Varianzen sind gleich	,558	,455	,842	500	,400
Varianzen sind nicht gleich			,854	263,586	,394

Tabelle 15. Levene-Test der Varianzgleichheit zum t-Test.

3.2.3. Korrelationstest nach Pearson zwischen Alter und TumorgroÙe

Die Korrelationsanalyse nach Pearson wurde zur Bestimmung einer möglichen Korrelation zwischen Alter der Patientinnen und Patienten und TumorgroÙe durchgeführt. Als Ergebnis wurde eine Korrelation zwischen Alter und TumorgroÙe mit $r=-0,036$ ($p>0,05$) ermittelt. Auch hier konnte demnach kein Zusammenhang nachgewiesen werden (siehe Tabelle 16 und Abbildung 21).

Korrelation zwischen Alter und TumorgroÙe			
		Alter	TumorgroÙe
Alter	Korrelation nach Pearson	1	
	Signifikanz (2-seitig)		
	N	502	
TumorgroÙe	Korrelation nach Pearson	-0,036	1
	Signifikanz (2-seitig)	0,417	
	N	502	502

Tabelle 16. Korrelation zwischen Alter und TumorgroÙe.

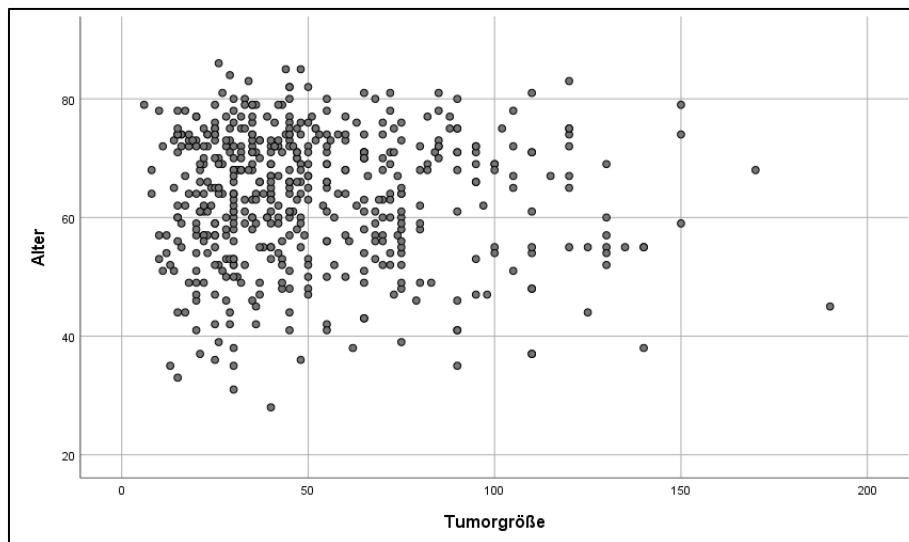


Abbildung 22. Streudiagramm bei der Pearson Korrelation zwischen Alter und TumorgroÙe.

3.2.4. Einfaktorielle Varianzanalyse zwischen Tumorgröße und Tumorentität

Die einfaktorielle Varianzanalyse wurde durchgeführt, um festzustellen, ob es einen Zusammenhang zwischen der durchschnittlichen Tumorgröße und der –entität gibt. Dafür wurden drei Variablen bzw. Tumorentitäten ohne Normalitätsprüfung aufgenommen (Onkozytom, klarzelliges und papilläres Nierenzellkarzinom) ($N > 30$). Die Nullhypothese lautet, dass kein Zusammenhang zwischen der durchschnittlichen Tumorgröße und der -entität besteht. Die alternative Hypothese lautet, dass ein Zusammenhang zwischen der durchschnittlichen Tumorgröße und der -entität besteht.

Das Ergebnis der Varianzhomogenität lag bei unter 0,05. Der Levene-Statistikwert zeigt somit keine Varianzhomogenität an (siehe Tabelle 17). Deshalb wurde eine einfaktorielle Varianzanalyse nach Welch- und Brown-Forsythe durchgeführt. Hier lag der statistische Wert des Welch-Tests und Brown-Forsythe-Tests je bei 14,78 ($p < 0,05$) und 12,87 ($p < 0,05$). Es besteht somit ein Zusammenhang zwischen der durchschnittlichen Tumorgröße und der -entität (siehe Tabelle 18).

Für einen Post-Hoc-Test, hier nach Games-Howell, wurde keine Varianzgleichheit angenommen (siehe Tabelle 20). Hier wurden die durchschnittlichen Tumorgrößen gemäß Tabelle 10 und 19, Abbildung 23 ermittelt.

	Levene- Statistik	df1 ^a	df2 ^a	Signifikanz
Basiert auf dem Mittelwert	5,14	2,00	436,00	,006
Basiert auf dem Median	3,76	2,00	436,00	,024
Basierend auf dem Median und mit angepaßten df	3,76	2,00	427,43	,024
Basiert auf dem getrimmten Mittel	5,07	2,00	436,00	,007

a. Freiheitsgrade

Tabelle 17. Test der Varianzhomogenität.

	Statistik ^a	df1 ^b	df2 ^b	Sig.
Welch-Test	14,78	2,00	109,05	,000
Brown-Forsythe	12,87	2,00	180,05	,000

a. Asymptotisch F-verteilt
b. Freiheitsgrade

Tabelle 18. Robuste Testverfahren zur Prüfung der Mittelwerte der Tumorgöße zwischen Tumorentitäten.

ONEWAY deskriptive Statistiken				
	Anzahl	Mittelwert	Std.-Abweichung	Games-Howell
Onkozytom	45	35,67	22,70	I<J
Klarzelliges NCC	316	55,81	32,06	
Papilläres NCC	78	45,77	30,69	
Gesamt	439	51,96	31,64	

Tabelle 19. Die durchschnittliche Tumorgöße nach Tumorentität und Post-Hoc-Test-Ergebnisse.

Abhängige Variable: Tumorgöße Games-Howell				
(I) Tumorentität	(J) Tumorentität	Mittlere Differenz (I-J)	Std.-Fehler	Signifikanz
Onkozytom	Klarzelliges NCC	-20,14*	3,83	,000
	Papilläres NCC	-10,10	4,85	,098
Klarzelliges NCC	Onkozytom	20,14*	3,83	,000
	Papilläres NCC	10,04*	3,91	,031
Papilläres NCC	Onkozytom	10,10	4,85	,098
	Klarzelliges NCC	-10,04*	3,91	,031

*. Die Differenz der Mittelwerte ist auf dem Niveau 0.05 signifikant.

Tabelle 20. Post-Hoc-Tests zur Prüfung der durchschnittlichen Tumorgöße nach Tumorentität.

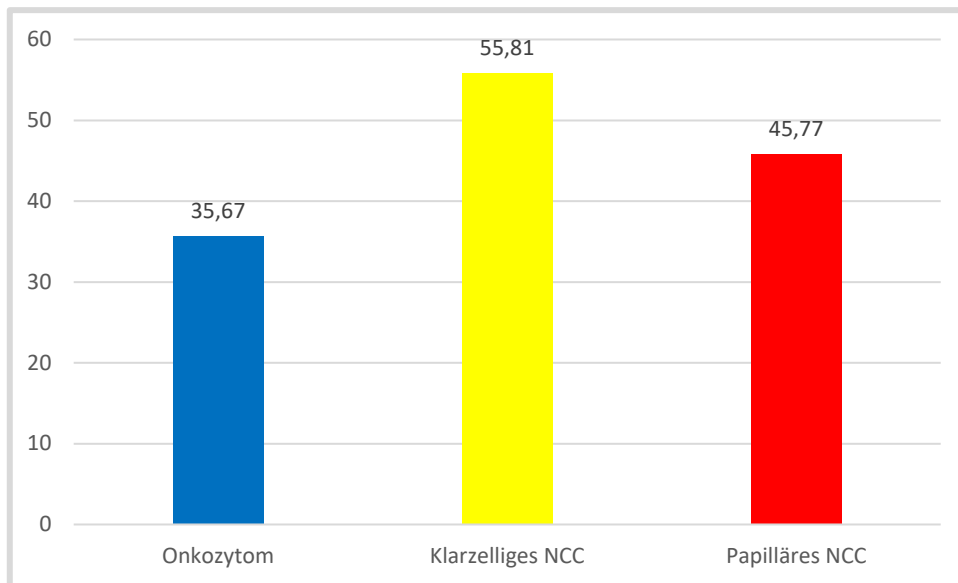


Abbildung 23. Diagramm der durchschnittlichen Tumorgröße für den jeweiligen Subtyp.

3.3. Segmentierungsleistung

Die Segmentierungsleistung war am besten für die Niere, mit einem medianen Dice-Koeffizienten von 0,83, einer Hausdorff-Distanz von 52 mm und einer durchschnittlichen Oberflächendistanz von 7,2 mm. Es war jedoch eine größere Variation zwischen den Metriken zu beobachten, was durch den höheren Interquartilsabstand (IQR) für den Dice-Koeffizienten und die Hausdorff-Distanz angezeigt wurde. Für das Nierenzellkarzinom lag die Übereinstimmung bei einem medianen Dice-Koeffizienten von 0,78, einer Hausdorff-Distanz von 48 mm und einer durchschnittlichen Oberflächendistanz von 8,8 mm (siehe Tabelle 21 und Abbildung 24). Auch beim Angiomyolipom war die Übereinstimmung bei einem Dice-Koeffizienten von 0,82, einer Hausdorff-Distanz von 40 mm und einer durchschnittlichen Oberflächendistanz von 8,4 mm (siehe Tabelle 22).

Die Kontrastmittel beeinflussen die Segmentierungsleistung für die Nierenzellkarzinome. Das klarzellige Nierenzellkarzinom zeigte bei der venösen Phase eine bessere Übereinstimmung als bei der arteriellen Phase und Nativphase. Das hellzellige und papilläre Nierenzellkarzinom hatten einen medianen Dice Koeffizienten von 0,89 bei der Nativphase (siehe Tabelle 23).

type	Dice coefficient	Hausdorff distance (mm)	Average surface distance (mm)
Nieren	0.83 ± 0.13	52 ± 56	7.2 ± 18.2
Tumor	0.78 ± 0.20	48 ± 50	8.8 ± 15.4

Tabelle 21. Segmentierungsleistung der anatomischen Nieren und tumorverdächtiger Areale.

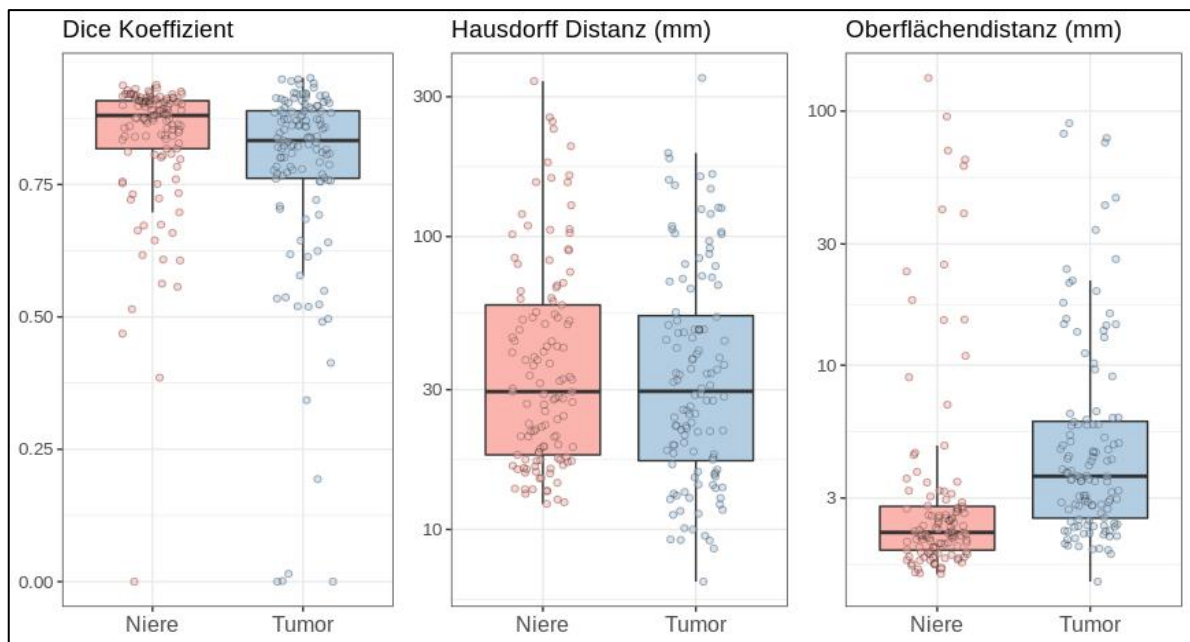


Abbildung 24. Boxplots für die Segmentierungsleistung.

Tumor type	Dice coefficient	Hausdorff distance (mm)	Average surface distance (mm)
Angiomyolipom	0.82 ± 0.08	40 ± 43	8.4 ± 8.6
Chromophobes NZK	0.76 ± 0.22	43 ± 45	11 ± 23
Hellzelliges NZK	0.76 ± 0.29	64 ± 53	16 ± 27
Klarzelliges NZK	0.79 ± 0.18	49 ± 56	7.2 ± 11.6
Onkozytom	0.75 ± 0.27	15 ± 6	2.4 ± 0.8
Papilläres NZK	0.73 ± 0.25	61 ± 49	14 ± 22
Urothelkarzinom	Urothelkarzinom	Urothelkarzinom	Urothelkarzinom
Seltene Tumorart	0.81 ± 0.09	41 ± 37	7.9 ± 9.1

Tabelle 22. Segmentierungsleistung der tumorverdächtigen Areale.

sequence	CT arteriell	CT nativ	CT venoes
Hellzelliges NZK	0.74 ± 0.36	0.89 ± 0.02	0.72 ± 0.32
Chromophobes NZK	0.66 ± 0.29	0.82 ± 0.11	0.72 ± 0.24
Klarzelliges NZK	0.79 ± 0.17	0.77 ± 0.18	0.81 ± 0.17
Papilläres NZK	0.67 ± 0.36	0.89 ± 0.05	0.62 ± 0.36
Urothelkarzinom	0.47 ± 0.12	0.70 ± 0.25	0.61 ± 0.22
Onkozytom	0.73 ± 0.29	0.58 ± 0.39	0.77 ± 0.25
Angiomyolipom	0.81 ± 0.00	0.72 ± 0.00	0.81 ± 0.06
Übrige	0.79 ± 0.05	0.86 ± 0.04	0.81 ± 0.08

Tabelle 23. Dice Koeffizient der Segmentation der tumorverdächtigen Areale je nach Phasen.

3.4. Verlauf des Trainings

Die Loss Curve ist ein Diagramm, das die Fehlerkurven von Trainings- und Validierungsdaten während eines Lernvorgangs anzeigt. Sie hilft dabei, die optimale Anzahl an Epochen zu bestimmen. Abbildung 25 zeigt ein Lernvorgang mit 100 Epochen und gleichzeitiger Validierung (80% Trainingsdaten, 20% Validierungsdaten) und im Verlauf des Trainings eine steigende Verbesserung durch den Abfall der "loss", was eine Abnahme des Fehlers beschreibt. Ab etwa 20 Trainingsdurchgängen wird langsam eine Sättigung erreicht und kein "overfitting" ist sichtbar, da sowohl der Trainingsfehler als auch der Validierungsfehler abnehmen.

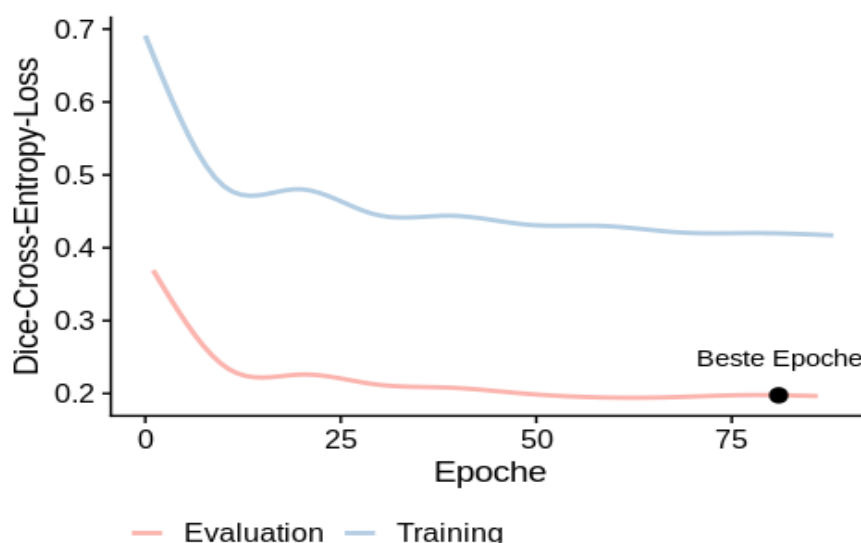


Abbildung 25. Darstellung eines Trainingsvorgangs bei gleichzeitiger Validierung innerhalb des Lernprozesses.

Das Training für die Segmentation der Nieren und Nierenzellkarzinome umfasste 100 Epochen, wobei der höchste durchschnittliche Dice Koeffizient nach Epoche 81 erreicht wurde. Der größte Zuwachs an Genauigkeit entstand in den ersten 12 Epochen, in denen sich der durchschnittliche Dice Koeffizient von 0,65 (Epoche 1) auf 0,75 (Epoche 12) verbesserte. Es zeigten sich jedoch nach 25 Epochen noch Schwankungen in den Ergebnissen zwischen 0,78 und 0,83. Nach 81 Epochen waren die Verbesserungen des Dice Koeffizienten nur noch gering und auch die Schwankungen zwischen den Epochen zeigten sich als geringer (siehe Abbildung 26).

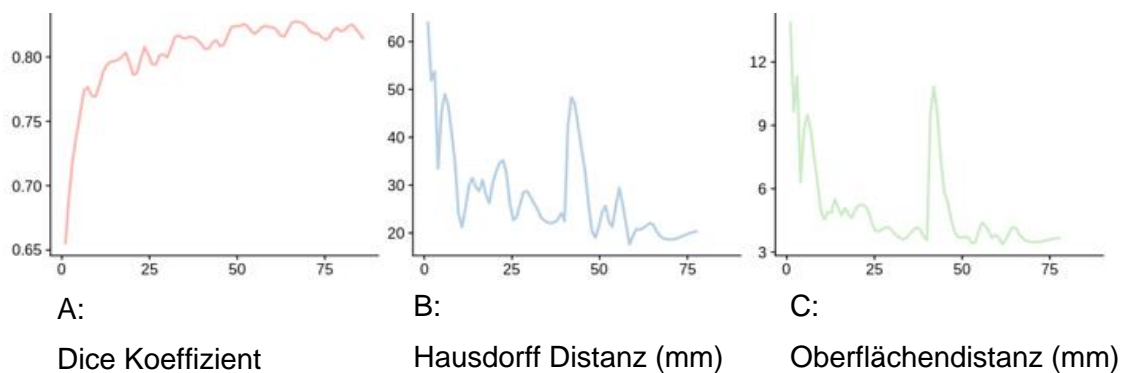
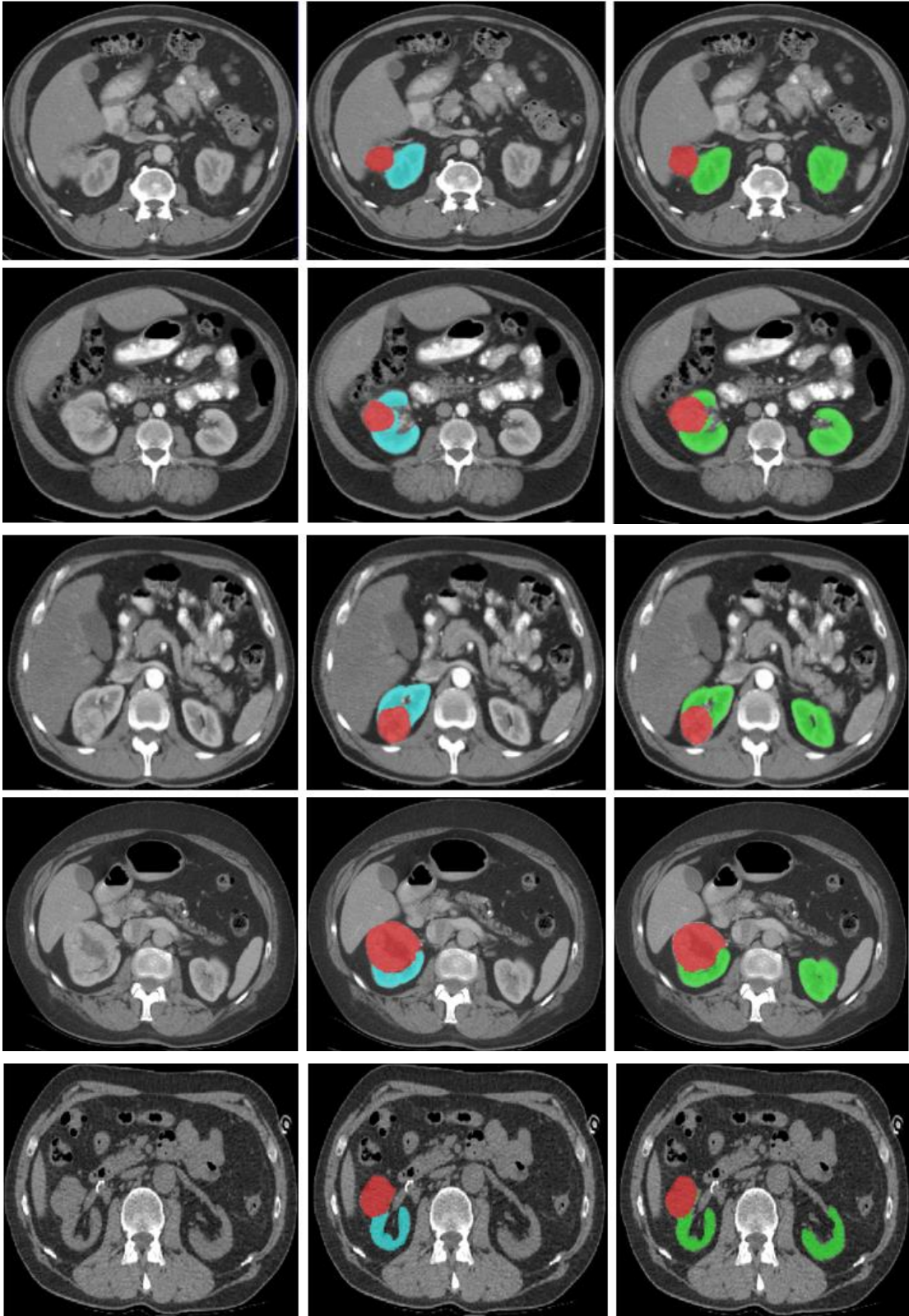


Abbildung 26. Verlauf der Metriken über die verschiedenen Epochen des Trainings. (A) zeigt den durchschnittlichen Dice Koeffizienten. (B) zeigt den Verlauf der Hausdorff Distanz. (C) gibt den Verlauf der durchschnittlichen Oberflächendistanz wieder.

3.5. Visuelle Auswertung

In den folgenden Abbildungen (siehe Abbildung 27) ist anhand von drei verschiedenen Ansichten die automatische Segmentierung der Nieren und Nierenkarzinome durch den Algorithmus nach farblicher Markierung beispielhaft dargestellt.



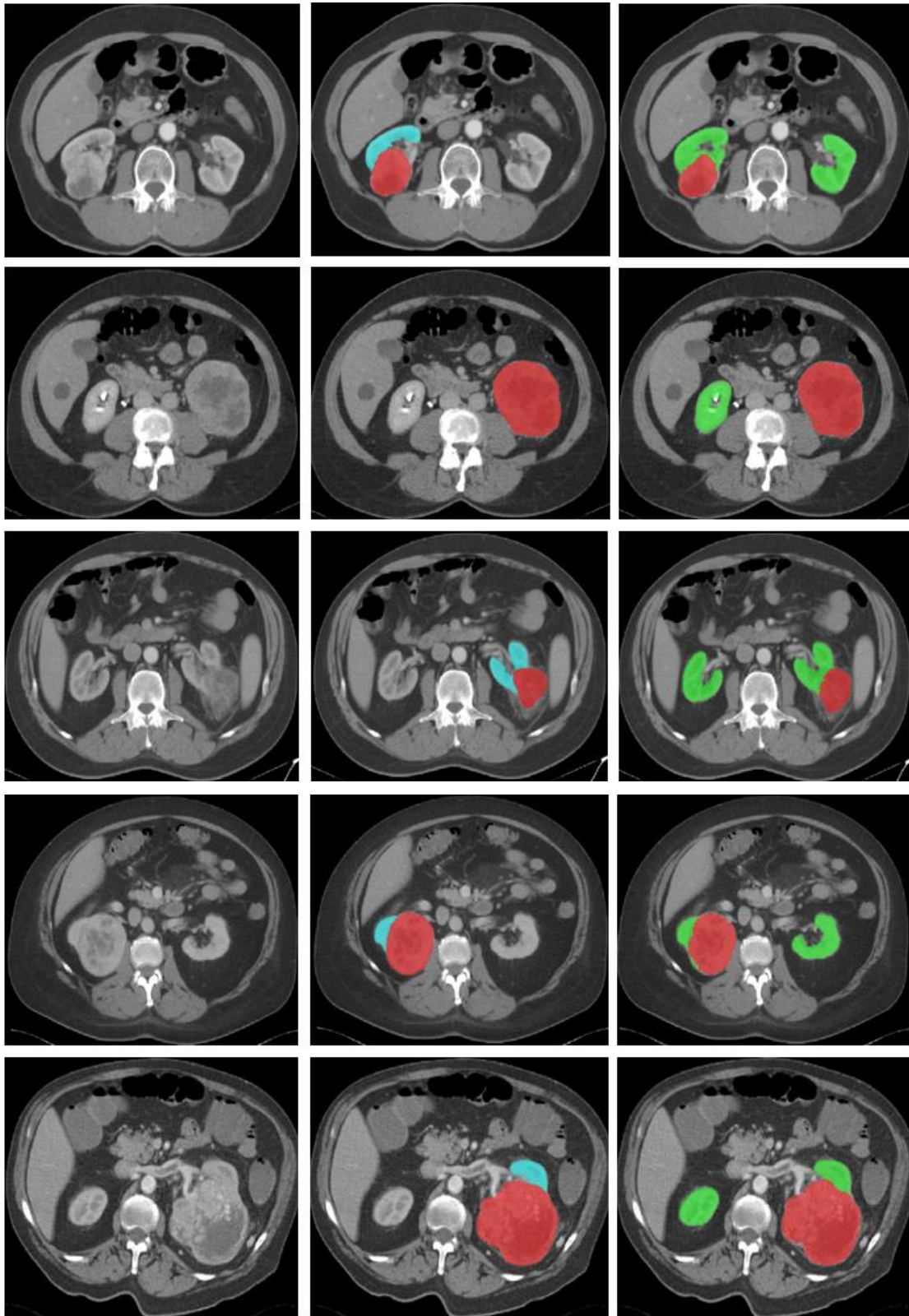


Abbildung 27. Beispielhafte Darstellung der Segmentation. Links: Originale CT-Bilder, Mitte: Die manuelle Segmentation der Nieren und Nierenkarzinome, Rechts: Die automatische Organsegmentierung der beiden Nieren und Nierenkarzinome. Eigene Darstellung.

4. Diskussion

4.1. Zusammenfassung der Ergebnisse

Diese Studie zeigte die Möglichkeit einer robusten, automatisierten Segmentierung der Niere bei der CT-Untersuchung mit Hilfe eines Deep Learning Algorithmus basierend auf einer 3D-U-Net Architektur. Hierbei sind auch die Detektion und Lokalisation pathohistologisch gesicherter Nierenzellkarzinome möglich. Außerdem fand die Segmentation der Bilder in einem dreidimensionalen Bilddatensatz im DICOM-Format statt, der aus dem diagnostischen Bildarchiv exportiert und als NIfTI im Netzwerk gespeichert werden konnte. Somit wird die Anwendbarkeit in der klinischen Arbeit noch gewährleistet.

Insgesamt betrug das Durchschnittsalter der in der Studie aufgenommenen Patient*Innen 63,4 Jahre. Dabei lag bei 426 von 502 Fällen ein maligner Tumor und davon wiederum in 316 Fällen ein klarzelliges Nierenkarzinom vor. Insgesamt 232 (46,2%) Tumore waren linksseitig und 248 (49,4%) rechtsseitig lokalisiert. 158 (31,5%) Tumore befanden sich anatomisch im oberen Nierenpol, 133 (26,5%) im mittleren Drittel der Niere sowie 125 (24,9%) im unteren Pol. Die durchschnittliche TumorgroÙe betrug 51,6 mm. Der Chi-Quadrat-Wert für Geschlecht und Dignität von Tumoren ergab $X^2= 0,599$ ($p>0,05$). Es zeigte sich somit keinen Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und der Tumordignität. Ein t-Test für Zusammenhang des Geschlechtes und TumorgroÙe lag bei 0,842 ($P>0,05$). Es besteht folglich kein signifikanter Zusammenhang. Eine Korrelation zwischen Alter und TumorgroÙe wurde mit $r=-0,036$ ($p>0,05$) ermittelt. Somit konnte hier kein Zusammenhang nachgewiesen werden. Die einfaktorielle Varianzanalyse zwischen TumorgroÙe und Tumorentität lag bei unter 0,05. Hier lag der statistische Wert des Welch-Tests und Brown-Forsythe-Tests je bei 14,78 ($p<0,05$) und 12,87 ($p<0,05$). Somit kann hier von einem signifikanten Zusammenhang zwischen der durchschnittlichen TumorgroÙe und der -entität ausgegangen werden.

4.2. Diskussion der Methoden und Vergleich mit anderen Studien

Zur automatischen Bildanalyse gibt es verschiedene Methoden (73). Die CNNs, eine Art der künstlichen neuronalen Netzwerke, haben bei der automatischen Organsegmentierung gute Ergebnisse gezeigt (74-78). Diese können zu einer verbesserten Genauigkeit in der Diagnostik und Kontrolle von Erkrankungen beitragen. Außerdem ist dies bei Nierenerkrankungen insbesondere wichtig, da Nierenzellkarzinome häufig asymptomatisch sind und frühzeitige Diagnostik und Kontrolle für eine erfolgreiche Behandlung entscheidend sind. Das ist kein einfaches Unterfangen, weil die Niere ein komplexes Organ in einer Verbindung mit Harnorganen, mit einer vielschichtigen Anatomie und einer Vielzahl von verschiedenen Gewebetypen, wie zum Beispiel Nierenpapille, -kanälchen und -körperchen, ist. Diese Heterogenität und Komplexität kann es schwierig machen, die Niere und umgebende Strukturen genau und zuverlässig zu segmentieren.

Darüber hinaus kann es auch aufgrund von Bewegungen des Patienten, Schatteneffekten oder Artefakten in den Bildern schwierig sein, eine genaue Segmentierung durchzuführen. Trotz dieser Herausforderungen hat die automatisierte Segmentierung der Niere in den letzten Jahren erhebliche Fortschritte gemacht, insbesondere durch den Einsatz von KI-basierten Technologien und maschinellem Lernen (79).

Die *Edge-Gated CNNs* (EG-CNNs) von Hatamizadeh et al. (80) zeigen, dass es möglich ist, die Darstellungen von Kanten in erlernten Merkmalskarten zu verbessern, indem man ein zusätzliches Modul zum Netzwerk hinzufügt. Dieses Modul kann in Kombination mit jeder generischen Encoder-Decoder-Architektur verwendet werden und hat das Ziel, dem Netzwerk beim Lernen von Kanten zu helfen. Diese zusätzliche Aufgabe beim Erkennen der Kanten kann dazu beitragen, eine präzisere und detailliertere Segmentierung zu erzielen, insbesondere in komplexen Anatomien wie der Niere. Es konnte dabei ein DSC von 0,83 für die Nierenkarzinome erreicht werden.

Hou et al. (81) präsentierten ein innovatives dreistufiges, selbstgesteuertes Netzwerk für die Herausforderung der Nierentumorsegmentierung. Das Netzwerk besteht aus drei Teilen. Ein Netzwerk mit niedriger Auflösung, das das Volumen von Interesse (VOI) aus herunterabgetasteten CT-Bildern extrahiert. Der zweite Teil des Netzwerks mit voller

Auflösung kann die rechte Niere und die Tumorgrenzen innerhalb des VOI aus CT-Bildern mit voller Auflösung extrahieren. Das dritte Netzwerk gilt der Tumorverfeinerung. Der resultierende mittlere DSC für die Nierentumore in dieser Studie lag bei 0,84.

Sabarinathan et al. (82) entwickelten einen Deep-Learning-Ansatz mit dem Hypervision-Netzmodell, das für die Segmentierung von Nierentumoren eingesetzt wird. Es basiert auf einer modifizierten Version des U-Net-Modells und verwendet Überwachungsschichten im Decoderteil, um selbst die kleinsten Tumorregionen zu verfeinern. In dieser Studie wurde ein Datensatz aus Abdominal-CTs der arteriellen Phase von 300 Patient*Innen, darunter 45964 Bilder von KiTs19, für das Training und die Validierung des vorgeschlagenen Modells bereitgestellt. Der mittlere DSC des Modells für die Nierenzellkarzinome lag bei 0,89.

Santini et al. (83) entwickelten einen *ensembling multi-stage deep learning approach* (EMS-DLA), bestehend aus einer Kombination von Res-Net und Res-U-Net-Architekturen, und verwendeten diesen für die Segmentierung von Nierentumoren. Ihre Studie zeigte vielversprechende Ergebnisse, aber stellte heraus, dass die Leistung noch verbessert werden könne, wenn ein besseres Verständnis von gutartigen Nierenzysten berücksichtigt würde. In dieser Studie wurde ein KiTS 19 Dataset verwendet und ein DSC von 0,73 für die Nierenkarzinome gezeigt.

Daza et al. (84) verwendeten DeepLab v3+ (85), den aktuellen Stand der Technik in der semantischen Segmentierung. Das Verfahren besteht aus einem Codierer zum Extrahieren von Merkmalen aus dem Bild in verschiedenen Stufen und einem Decodierer zum Wiederherstellen der während des vorherigen Schritts verlorenen Auflösung. Der DSC für die Nierenzellkarzinome in dieser Studie lag bei 0,38.

Guo et al. (86) schlugen ein automatisches Segmentierungsmodell namens Residual and Attention (RAU-Net) vor, das speziell für die Segmentierung von Nierentumoren entwickelt wurde. Es wurde ein automatisches End-to-End-Segmentierungsmodell angewendet. Außerdem verwendet wurden die Würfelverlustfunktion und die Kreuzentropieverlustfunktion. Das Modell wurde mittels KiTS19-Datensatz trainiert.

Bei LV et al. (87) wurde ein 3D U-Net als neuronales Netzwerk für alle drei Schritte genutzt. Es bestand aus einem Codierungspfad und einem Decodierungspfad, jeder hat vier Auflösungsstufen. Im Codierungspfad wurden die Bildmerkmale durch zwei 3x3x3 Convolution-Schichten extrahiert, gefolgt von einer ReLu-Aktivierungsschicht und einer 2x2x2 Max Pooling-Schicht. Der Decodierungspfad stellte die verlorenen Bildauflösungen wieder her und führte zwei 3x3x3 Convolution-Schichten durch, gefolgt von einer ReLu-Aktivierungsschicht.

Efremova et al. (88) präsentierten ein Modell, das U-Net und LinkNet-34 (89) mit ImageNet-trainiertem ResNet-34 (64, 90) kombinierte, um die Konvergenzzeit und Überanpassung zu verringern. Hier wurde ein MICCAI 2017 LiTS-Datensatz zum Training sowie ein KiTS19-Datensatz zur Überprüfung verwendet.

Die Arbeit von Shen et al. (91) beschreibt das *Convolution and Transformer Netzwerk* (COTRNet), das eine Kombination aus Convolutional Neural Network und Transformer-Netzwerk verwendet, um Nieren, Nierentumore und Nierenzysten zu segmentieren. Der Encoder besteht aus vier Faltungstransformatorschichten, die Multiskalenmerkmale lernen, um lokale und globale Empfangsfelder zu erfassen, die für eine genaue Segmentierung entscheidend sind. Der Encoder und der Decoder sind durch Skip-Verbindungen miteinander verbunden. Hier wurde fand der KiTS19-Datensatz Verwendung.

Lund et al. (92) verwendeten ein 3D U-Net als Basismodell für die Segmentierung von Nierentumoren und Zysten, indem sie die Auswirkungen bestimmter klinischer Merkmale auf die Leistung des Modells untersuchten und bewusst ausgewählte Stichproben nutzten. Hier wurde ein offizielles KiTS21-Trainingsset angewendet.

Die Ergebnisse in unserer Studie sind mit in der Literatur angegebenen Dice-Koeffizienten für die automatische Segmentierung der Nieren in CT-Aufnahmen mittels Deep Learning vergleichbar (siehe Tabelle 24, Abbildung 28). Für die Segmentierung der Niere und Nierenzellkarzinome durch das Deep Learning Modell sind die Ergebnisse im Vergleich zu früheren Studien in Bezug auf den DSC im Mittelfeld angesiedelt.

Studie	Niere Dice	Tumor Dice
Hatamizadeh et al. (80)	0.96	0.83
Hou et al. (81)	0.96	0.84
Sabarinathan et al. (82)	0.95	0.89
Santini et al. (83)	0.96	0.73
Daza et al.(84)	0.87	0.38
Guo et al. (86)	0.96	0.77
LV et al. (87)	0.93	0.57
Efremova et al. (88)	0.96	0.67
Shen et al. (91)	0.92	0.55
Lund et al. (92)	0.90	0.39
Adams et al.	0.83	0.78

Tabelle 24. Vergleich der Ergebnisse vorheriger Studien mit der hier vorliegenden Arbeit.

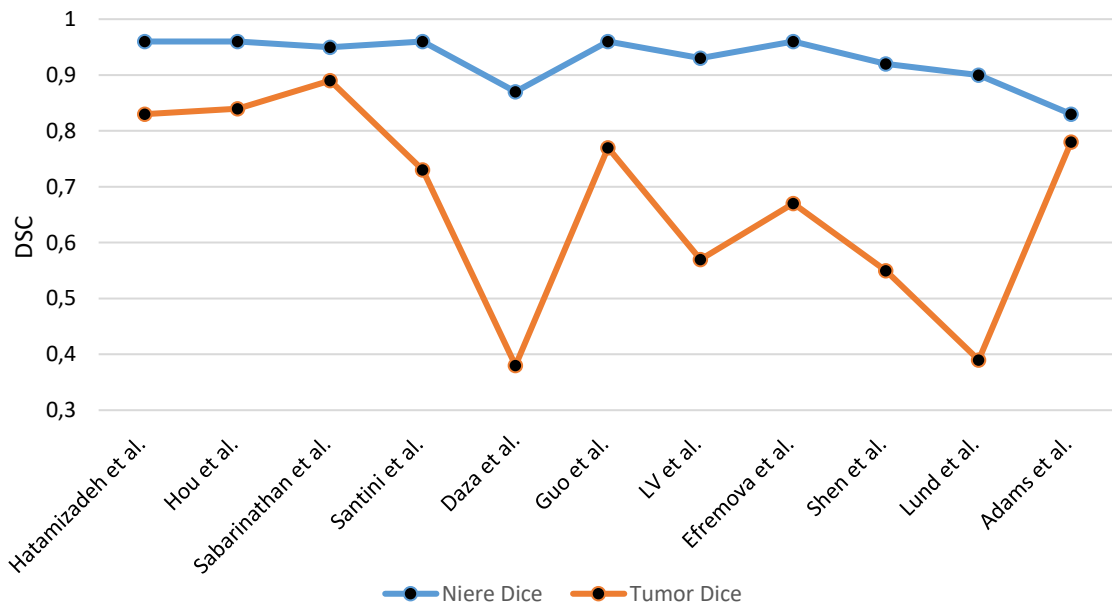


Abbildung 28. Darstellung des Vergleichs zwischen verschiedenen Architekturmethoden. Eigene Darstellung.

4.3. Diskussion der Stärken und Limitation der Studie

Zuerst muss erwähnt werden, dass die Ergebnisse von Deep Learning-basierten medizinischen Bildsegmentierungsmethoden von Studie zu Studie variieren, da sie auf unterschiedlichen Datensätzen beruhen und mit unterschiedlichen Methoden ausgeführt werden. Für die vorherigen Studien war meistens die Verwendung von CT-Aufnahmen der KiTS 19 oder KiTS 21 vorteilhaft, da diese laut des Studienprotokolls standardisiert aufgenommen wurden und eine ausreichende Menge an Bilddaten zur Verfügung stand. Daher ist es wichtig, bei der Bewertung der Ergebnisse die eingeschränkte Vergleichbarkeit der Methoden bei unterschiedlichen Datensätzen zu berücksichtigen.

Im Vergleich dazu wurden in dieser Studie ausschließlich Fälle aus der klinischen Routine verwendet, bei denen aufgrund der Artefakte wie Bewegung, Einblutung, Harnstauung, Entzündung und/oder Zysten eine Qualitätseinschränkung vorhanden war. Dadurch ist die Genauigkeit der Segmentation für die Niere im Vergleich zu vorherigen Studien geringer. Beispielsweise kann eine Einblutung bei einem Nierenzellkarzinom zu einer vollständigen Verdrängung der Niere führen. Dies macht sowohl die Segmentation der Niere als auch die Detektion der Tumore schwierig. Außerdem kann die Lage der Niere durch große Tumorprozesse mit Sklerosierung und Infiltration gestört sein, was die Begrenzung der Nierenkapsel komplex oder gar unmöglich macht (siehe Abbildung 29). Das ist ein Schwachpunkt dieser Studie. Währenddessen haben öffentlichen Datensätze, wie sie in den vorherigen Studien genutzt wurden, meist vorselektierte Bilder mit hoher Qualität. Eine Zukunftsperspektive ist daher die Nutzung einer Kombination aus öffentlichen und klinischen Datensätzen. Dies kann die Segmentierung, insbesondere die Karzinomerkenkung, weiter verbessern.

Gleichzeitig zeigt sich hier aber auch die Stärke unserer Studie, weil sich trotz der Qualitätseinschränkungen bei den Datensätzen bessere Ergebnisse für die Tumorerkenkung gezeigt haben und somit eine spätere Anwendung in der Klinik möglich erscheint. Hervorzuheben sind hier insbesondere die einfache Anwendbarkeit und Integration des Netzwerks in ein klinisches Setting. Für das Training des Netzwerkes zur Segmentation kann ein regulärer DICOM Bildstapel aus einem klinischen Bildarchiv exportiert und nach schneller Konvertierung als vollständiger Bildstapel in das Programm geladen werden. Im Anschluss kann eine voll automatisierte Vorverarbeitung der Bilder stattfinden, die keiner menschlichen Intervention mehr bedarf. Die Bilder werden

automatisch zugeschnitten und unnötige Bildinformationen verworfen, was Rechenkapazität und Zeit bei der weiteren Verarbeitung spart. Darüber hinaus wird das Training des Algorithmus durch diese automatisierte Augmentation der Bilder unterstützt und somit die Alterationen bei den Bildartefakten als irrelevante Störfaktoren bei der Segmentation ignoriert, um das Netzwerk robuster zu machen.

Zum Schluss muss bei dem hier verwendeten Deep Learning Netzwerk unbedingt die hohe Qualität der menschlichen Annotationen für Nieren und Nierenzellkarzinome, die bei dem Netzwerk-Training verwendet wurden, hervorgehoben werden. Im Rahmen dieser Studie wurden alle CT-Schichten je nach Kontrastmittelfase annotiert und von zwei Fachärzten für Radiologie mit mehrjähriger Erfahrung überprüft und schließlich mit pathologischen Befunden verglichen. Außerdem erwähnenswert wäre, dass auch alle Tumorentitäten berücksichtigt wurden, was in der Therapie der klinischen Praxis von Bedeutung ist. Das kostete zwar viel Zeit, garantierte jedoch eine gute Qualität der Annotationen im Trainingsdatensatz sowie eine solide Basis für die Korrektheit im Testdatensatz.

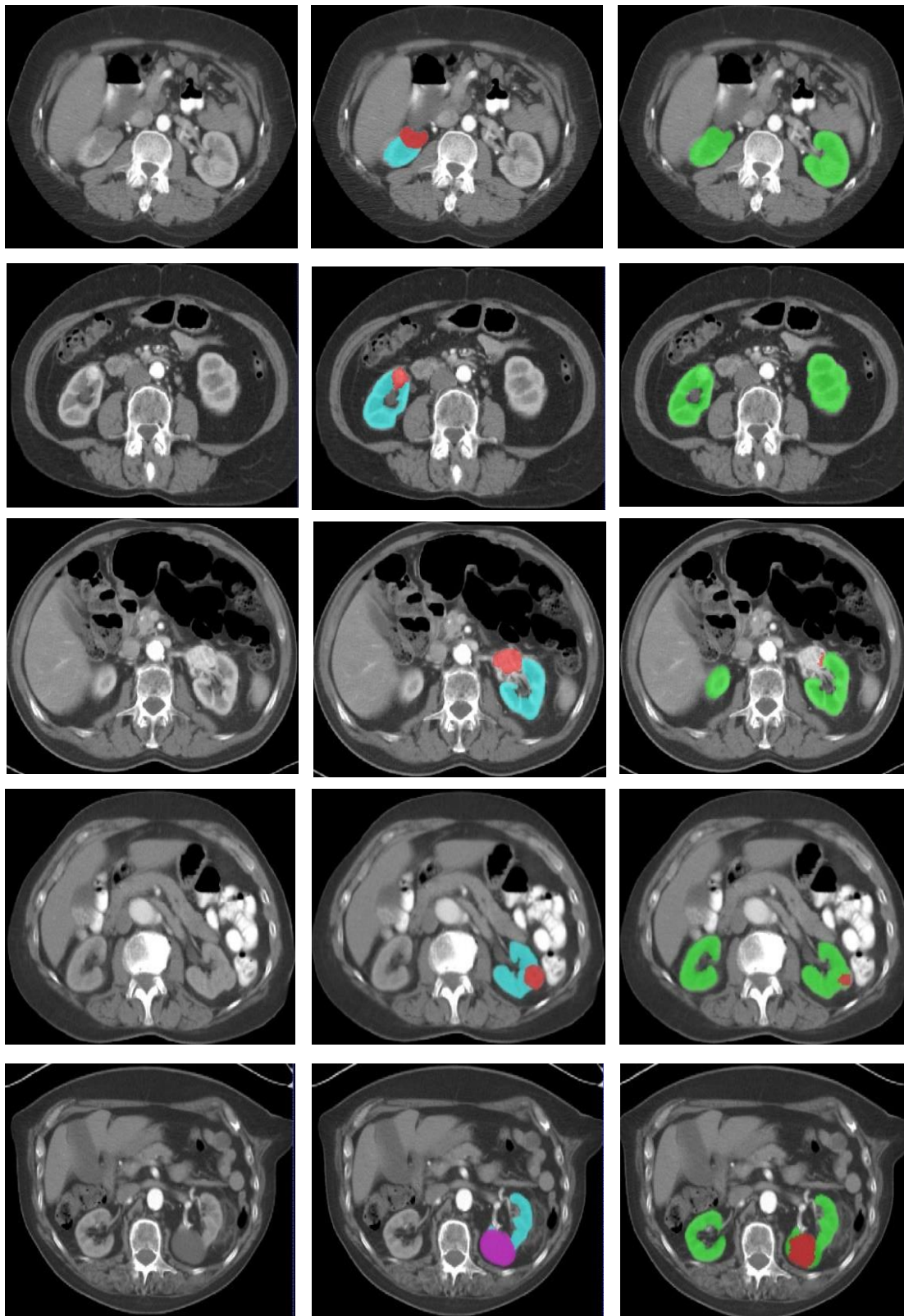


Abbildung 29. Beispielhafte Darstellung der nicht optimale Segmentation bei Einblutung, Sklerosierung, Nierenzyste, Entzündungsreaktion. Eigene Darstellung.

4.4. Schlussfolgerung

In dieser Studie wurden die Möglichkeiten zur automatisierten Segmentierung von Nieren und Nierenkarzinomen mit Hilfe künstlicher Intelligenz diskutiert und gezeigt. Diese kann auch zur Auswertung von sonstigen Parametern wie beispielsweise von Blutwerten eine bessere und schnellere Diagnostik ermöglichen.

Neben der manuellen Auswertung von Bilddaten kann insbesondere bei großen Datenmengen der Einsatz von Methoden aus dem Bereich des maschinellen Lernens zur Datenanalyse hilfreich sein. Hier wird das Deep Learning als Form der künstlichen Intelligenz und als Unterform des maschinellen Lernens demonstriert.

Ein grundlegender Schritt in der automatisierten Bildsegmentierung ist die Gewebesegmentierung. Für diese automatisierte Bildsegmentierung in medizinischen Bildern haben sich CNNs als besonders geeignet erwiesen. CNNs werden noch in verschiedenen Bereichen der Medizin erfolgreich eingesetzt, um Bilddiagnostik zu unterstützen. Sie können zur Diagnostik von Alzheimer-Erkrankungen (93, 94), Retinopathien (95-97), Risiko-Bewertung von Patienten aufgrund von Röntgenaufnahmen (98) und Beurteilung der Malignität von Hautläsionen (66, 99) genutzt werden.

In dieser Studie wurde untersucht, inwieweit ein maschineller Lernalgorithmus Nieren und Nierenzellkarzinome im CT automatisch erkennen und darstellen kann. Die technische Machbarkeit der automatisierten Segmentierung der Nieren- und Nierenzellkarzinome wurde erfolgreich in dieser Studie nachgewiesen. Die Genauigkeit war für die Nierenzellkarzinome mit DSC 0,83 ebenso gut wie in vorherigen Studien. Zusätzlich können mehrere bildgebende Verfahren wie MRT oder kontrastverstärkter Ultraschall integriert werden, um eine bessere Vorhersageleistung zu erzielen und eine bessere Genauigkeit des diagnostischen Algorithmus zu erhöhen, insbesondere wenn nur CT verwendet wird. Da jedes bildgebende Verfahren seine eigenen Stärken und Schwächen hat, kann eine Kombination mehrerer Verfahren dazu beitragen, eine präzisere Diagnostik zu ermöglichen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die automatische Segmentierung von Nieren und Nierenzellkarzinomen in Bildaufnahmen erfolgreich durchgeführt werden kann.

Aufgrund dieser Segmentierung können weitere Algorithmen entwickelt werden, die als zusätzliche Unterstützung in der Diagnostik und Therapie pathologischer Prozesse dienen können. Diese Algorithmen können beispielsweise als bildgebende Biomarker verwendet werden und durch die Berechnung des Tumolvolumens eine präzisere Verlaufsbeurteilung ermöglichen. Darüber hinaus spielt auch eine entscheidende Rolle, die Validierung der Modelle an großen Datensätzen zu verbessern, um die Verlässlichkeit der Ergebnisse zu gewährleisten und die Modelle in die klinische Praxis integrieren zu können.

Literaturverzeichnis

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424.
2. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, Bray F. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int J Cancer.* 2021.
3. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Dyba T, Randi G, Bettio M, Gavin A, Visser O, Bray F. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *Eur J Cancer.* 2018;103:356-87.
4. Capitanio U, Bensalah K, Bex A, Boorjian SA, Bray F, Coleman J, Gore JL, Sun M, Wood C, Russo P. Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. *European Urology.* 2019;75(1):74-84.
5. Ljungberg B, Albiges L, Abu-Ghanem Y, Bensalah K, Dabestani S, Fernández-Pello S, Giles RH, Hofmann F, Hora M, Kuczyk MA, Kuusk T, Lam TB, Marconi L, Merseburger AS, Powles T, Staehler M, Tahbaz R, Volpe A, Bex A. European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2019 Update. *Eur Urol.* 2019;75(5):799-810.
6. Kaatsch P, Spix C, Katalinic A, Hentschel S. Krebs in Deutschland 2007/2008. Robert Koch-Institut; 2012. p. 136.
7. Russo P. End stage and chronic kidney disease: associations with renal cancer. *Front Oncol.* 2012;2:28.
8. Wilson KM, Cho E. Obesity and Kidney Cancer. *Recent Results Cancer Res.* 2016;208:81-93.

9. Chow WH, Gridley G, Fraumeni JF, Järholm B. Obesity, hypertension, and the risk of kidney cancer in men. *N Engl J Med.* 2000;343(18):1305-11.
10. Liu X, Peveri G, Bosetti C, Bagnardi V, Specchia C, Gallus S, Lugo A. Dose-response relationships between cigarette smoking and kidney cancer: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2019;142:86-93.
11. Adeniran AJ, Shuch B, Humphrey PA. Hereditary Renal Cell Carcinoma Syndromes: Clinical, Pathologic, and Genetic Features. *Am J Surg Pathol.* 2015;39(12):e1-e18.
12. Schneider F, Schifferdecker I, Rheinheimer S, Huber J, Kauczor HU, Hallscheidt P. Diagnostik des Nierenzellkarzinoms. *Der Nephrologe.* 2011;6(4):306-14.
13. Hollingsworth JM, Miller DC, Daignault S, Hollenbeck BK. Rising incidence of small renal masses: a need to reassess treatment effect. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98(18):1331-4.
14. Catalano C, Fraioli F, Laghi A, Napoli A, Pediconi F, Danti M, Nardis P, Passariello R. High-resolution multidetector CT in the preoperative evaluation of patients with renal cell carcinoma. *AJR Am J Roentgenol.* 2003;180(5):1271-7.
15. Müller A-C, van Oorschot B, Micke O, Guckenberger M. Die deutsche S3-Leitlinie zum Nierenzellkarzinom. *Strahlentherapie und Onkologie.* 2018;194(1):1-8.
16. Hallscheidt PJ, Bock M, Riedasch G, Zuna I, Schoenberg SO, Autschbach F, Soder M, Noeldge G. Diagnostic accuracy of staging renal cell carcinomas using multidetector-row computed tomography and magnetic resonance imaging: a prospective study with histopathologic correlation. *J Comput Assist Tomogr.* 2004;28(3):333-9.
17. Ljungberg B, Albiges L, Abu-Ghanem Y, Bedke J, Capitanio U, Dabestani S, Fernández-Pello S, Giles RH, Hofmann F, Hora M, Klatt T, Kuusk T, Lam TB, Marconi L, Powles T, Tahbaz R, Volpe A, Bex A. European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2022 Update. *Eur Urol.* 2022;82(4):399-410.

18. Israel GM, Bosniak MA. Pitfalls in renal mass evaluation and how to avoid them. *Radiographics*. 2008;28(5):1325-38.
19. Israel GM, Bosniak MA. How I do it: evaluating renal masses. *Radiology*. 2005;236(2):441-50.
20. Warren KS, McFarlane J. The Bosniak classification of renal cystic masses. *BJU international*. 2005;95(7):939-42.
21. Heidenreich A, Ravery V. Preoperative imaging in renal cell cancer. *World J Urol*. 2004;22(5):307-15.
22. Linehan WM, Spellman PT, Ricketts CJ, Creighton CJ, Fei SS, Davis C, Wheeler DA, Murray BA, Schmidt L, Vocke CD, Peto M, Al Mamun AA, Shinbrot E, Sethi A, Brooks S, Rathmell WK, Brooks AN, Hoadley KA, Robertson AG, Brooks D, Bowlby R, Sadeghi S, Shen H, Weisenberger DJ, Bootwalla M, Baylin SB, Laird PW, Cherniack AD, Saksena G, Haake S, Li J, Liang H, Lu Y, Mills GB, Akbani R, Leiserson MD, Raphael BJ, Anur P, Bottaro D, Albiges L, Barnabas N, Choueiri TK, Czerniak B, Godwin AK, Hakimi AA, Ho TH, Hsieh J, Ittmann M, Kim WY, Krishnan B, Merino MJ, Mills Shaw KR, Reuter VE, Reznik E, Shelley CS, Shuch B, Signoretti S, Srinivasan R, Tamboli P, Thomas G, Tickoo S, Burnett K, Crain D, Gardner J, Lau K, Mallery D, Morris S, Paulauskis JD, Penny RJ, Shelton C, Shelton WT, Sherman M, Thompson E, Yena P, Avedon MT, Bowen J, Gastier-Foster JM, Gerken M, Leraas KM, Lichtenberg TM, Ramirez NC, Santos T, Wise L, Zmuda E, Demchok JA, Felau I, Hutter CM, Sheth M, Sofia HJ, Tarnuzzer R, Wang Z, Yang L, Zenklusen JC, Zhang J, Ayala B, Baboud J, Chudamani S, Liu J, Lolla L, Naresh R, Pihl T, Sun Q, Wan Y, Wu Y, Ally A, Balasundaram M, Balu S, Beroukhim R, Bodenheimer T, Buhay C, Butterfield YS, Carlsen R, Carter SL, Chao H, Chuah E, Clarke A, Covington KR, Dahdouli M, Dewal N, Dhalla N, Doddapaneni HV, Drummond JA, Gabriel SB, Gibbs RA, Guin R, Hale W, Hawes A, Hayes DN, Holt RA, Hoyle AP, Jefferys SR, Jones SJ, Jones CD, Kalra D, Kovar C, Lewis L, Li J, Ma Y, Marra MA, Mayo M, Meng S, Meyerson M, Mieczkowski PA, Moore RA, Morton D, Mose LE, Mungall AJ, Muzny D, Parker JS, Perou CM, Roach J, Schein JE, Schumacher SE, Shi Y, Simons JV, Sipahimalani P, Skelly T, Soloway MG, Sougnez C, Tam A, Tan D, Thiessen N, Veluvolu U, Wang M, Wilkerson MD, Wong T, Wu J, Xi L, Zhou J, Bedford J, Chen F, Fu Y, Gerstein

M, Haussler D, Kasaian K, Lai P, Ling S, Radenbaugh A, Van Den Berg D, Weinstein JN, Zhu J, Albert M, Alexopoulou I, Andersen JJ, Auman JT, Bartlett J, Bastacky S, Bergsten J, Blute ML, Boice L, Bollag RJ, Boyd J, Castle E, Chen YB, Cheville JC, Curley E, Davies B, DeVolk A, Dhir R, Dike L, Eckman J, Engel J, Harr J, Hrebinko R, Huang M, Huelsenbeck-Dill L, Iacocca M, Jacobs B, Lobis M, Maranchie JK, McMeekin S, Myers J, Nelson J, Parfitt J, Parwani A, Petrelli N, Rabeno B, Roy S, Salner AL, Slaton J, Stanton M, Thompson RH, Thorne L, Tucker K, Weinberger PM, Winemiller C, Zach LA, Zuna R. Comprehensive Molecular Characterization of Papillary Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2016;374(2):135-45.

23. Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, Reuter VE, Ulbright TM. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *Eur Urol.* 2016;70(1):93-105.

24. Edwards GJ, Taylor CJ, Cootes TF, editors. Learning to identify and track faces in image sequences. Sixth International Conference on Computer Vision (IEEE Cat No98CH36271); 1998 7-7 Jan. 1998.

25. Caselles V, Kimmel R, Sapiro G. Geodesic Active Contours. *International Journal of Computer Vision.* 1997;22(1):61-79.

26. Wells WM, 3rd. Medical Image Analysis - past, present, and future. *Med Image Anal.* 2016;33:4-6.

27. Lodwick GS. Computer-aided diagnosis in radiology: A research plan. *Investigative Radiology.* 1966;1(1):72-80.

28. Lusted LB. Medical electronics. *N Engl J Med.* 1955;252(14):580-5.

29. Lodwick GS, Keats TE, Dorst JP. THE CODING OF ROENTGEN IMAGES FOR COMPUTER ANALYSIS AS APPLIED TO LUNG CANCER. *Radiology.* 1963;81:185-200.

30. Becker HC, Nettleton WJ, Meyers PH, Sweeney JW, Nice CM. DIGITAL COMPUTER DETERMINATION OF A MEDICAL DIAGNOSTIC INDEX DIRECTLY FROM CHEST X-RAY IMAGES. *IEEE Trans Biomed Eng.* 1964;11:67-72.
31. Haase A, Frahm J, Matthaei D, Hänicke W, Merboldt KD. FLASH imaging: rapid NMR imaging using low flip-angle pulses. 1986. *J Magn Reson.* 2011;213(2):533-41.
32. Beckmann EC. CT scanning the early days. *Br J Radiol.* 2006;79(937):5-8.
33. Kalender WA, Seissler W, Klotz E, Vock P. Spiral volumetric CT with single-breath-hold technique, continuous transport, and continuous scanner rotation. *Radiology.* 1990;176(1):181-3.
34. Kooi T, Litjens G, van Ginneken B, Gubern-Mérida A, Sánchez CI, Mann R, den Heeten A, Karssemeijer N. Large scale deep learning for computer aided detection of mammographic lesions. *Med Image Anal.* 2017;35:303-12.
35. Christ PF. Convolutional Neural Networks for Classification and Segmentation of Medical Images: Technische Universität München; 2017.
36. Deng X, Du G, editors. 3D segmentation in the clinic: a grand challenge II-liver tumor segmentation. *MICCAI workshop*; 2008.
37. Heimann T, van Ginneken B, Styner MA, Arzhaeva Y, Aurich V, Bauer C, Beck A, Becker C, Beichel R, Bekes G, Bello F, Binnig G, Bischof H, Bornik A, Cashman PM, Chi Y, Cordova A, Dawant BM, Fidrich M, Furst JD, Furukawa D, Grenacher L, Hornegger J, Kainmüller D, Kitney RI, Kobatake H, Lamecker H, Lange T, Lee J, Lennon B, Li R, Li S, Meinzer HP, Nemeth G, Raicu DS, Rau AM, van Rikxoort EM, Rousson M, Rusko L, Saddi KA, Schmidt G, Seghers D, Shimizu A, Slagmolen P, Sorantin E, Soza G, Susomboon R, Waite JM, Wimmer A, Wolf I. Comparison and evaluation of methods for liver segmentation from CT datasets. *IEEE Trans Med Imaging.* 2009;28(8):1251-65.

38. Lehmann T, Oberschelp W, Pelikan E, Repges R, editors. Bildverarbeitung für die Medizin: Grundlagen, Modelle, Methoden, Anwendungen. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 1997. p. 359-94.
39. Tizhoosh HR. Fuzzy-Bildverarbeitung: Einführung in Theorie und Praxis: Springer-Verlag; 2013.
40. Kazmierczak H. Mustererkennung 1983: Vorträge des 5. DAGM-Symposiums vom 11.–13. Oktober 1983 in Karlsruhe: Springer-Verlag; 2013.
41. Puente León F, Bauer S. Praxis der digitalen Signalverarbeitung: KIT Scientific Publishing; 2015.
42. Russell S, Norvig P. AI a modern approach. Learning. 2005;2(3):4.
43. Jha S, Topol EJ. Adapting to Artificial Intelligence: Radiologists and Pathologists as Information Specialists. Jama. 2016;316(22):2353-4.
44. Ang JC, Mirzal A, Haron H, Hamed HN. Supervised, Unsupervised, and Semi-Supervised Feature Selection: A Review on Gene Selection. IEEE/ACM Trans Comput Biol Bioinform. 2016;13(5):971-89.
45. Kalakech M, Biela P, Macaire L, Hamad D. Constraint scores for semi-supervised feature selection: A comparative study. Pattern Recognition Letters. 2011;32(5):656-65.
46. Xu R, Damelin S, Nadler B, Wunsch DC. Clustering of high-dimensional gene expression data with feature filtering methods and diffusion maps. Artif Intell Med. 2010;48(2-3):91-8.
47. Cai D, Zhang C, He X, editors. Unsupervised feature selection for multi-cluster data. Proceedings of the 16th ACM SIGKDD international conference on Knowledge discovery and data mining; 2010.

48. Jing L, Tian Y. Self-supervised visual feature learning with deep neural networks: A survey. *IEEE transactions on pattern analysis and machine intelligence*. 2020;43(11):4037-58.
49. Doersch C, Zisserman A, editors. Multi-task self-supervised visual learning. *Proceedings of the IEEE international conference on computer vision*; 2017.
50. Zhai X, Oliver A, Kolesnikov A, Beyer L, editors. S4L: Self-supervised semi-supervised learning. *Proceedings of the IEEE/CVF international conference on computer vision*; 2019.
51. Zheng X, Wang Y, Wang G, Liu J. Fast and robust segmentation of white blood cell images by self-supervised learning. *Micron*. 2018;107:55-71.
52. Lin Y-z, Nie Z-h, Ma H-w. Structural Damage Detection with Automatic Feature-Extraction through Deep Learning. *Computer-Aided Civil and Infrastructure Engineering*. 2017;32(12):1025-46.
53. Yang J, Zhao Y-Q, Chan JC-W. Learning and transferring deep joint spectral-spatial features for hyperspectral classification. *IEEE Transactions on Geoscience and Remote Sensing*. 2017;55(8):4729-42.
54. Weiss KR, Khoshgoftaar TM, editors. Comparing transfer learning and traditional learning under domain class imbalance. *2017 16th IEEE International Conference on Machine Learning and Applications (ICMLA)*; 2017: IEEE.
55. McCulloch WS, Pitts W. A logical calculus of the ideas immanent in nervous activity. *The bulletin of mathematical biophysics*. 1943;5(4):115-33.
56. Rosenblatt F. The perceptron: a probabilistic model for information storage and organization in the brain. *Psychological review*. 1958;65(6):386.
57. Bishop CM, Nasrabadi NM. *Pattern recognition and machine learning*: Springer; 2006.

58. Minsky M, Papert SA. Perceptrons, Reissue of the 1988 Expanded Edition with a new foreword by Léon Bottou: An Introduction to Computational Geometry: MIT press; 2017.
59. Werbos P. Beyond regression: new tools for prediction and analysis in the behavioral sciences. Ph D dissertation, Harvard University. 1974.
60. McClelland JL, Rumelhart DE, Group PR. Parallel Distributed Processing, Volume 2: Explorations in the Microstructure of Cognition: Psychological and Biological Models: MIT press; 1987.
61. LeCun Y, Boser B, Denker JS, Henderson D, Howard RE, Hubbard W, Jackel LD. Backpropagation applied to handwritten zip code recognition. Neural computation. 1989;1(4):541-51.
62. Ji S, Xu W, Yang M, Yu K. 3D convolutional neural networks for human action recognition. IEEE transactions on pattern analysis and machine intelligence. 2012;35(1):221-31.
63. LeCun Y, Bottou L, Bengio Y, Haffner P. Gradient-based learning applied to document recognition. Proceedings of the IEEE. 1998;86(11):2278-324.
64. Krizhevsky A, Sutskever I, Hinton GE. Imagenet classification with deep convolutional neural networks. Communications of the ACM. 2017;60(6):84-90.
65. Gulshan V, Peng L, Coram M, Stumpe MC, Wu D, Narayanaswamy A, Venugopalan S, Widner K, Madams T, Cuadros J. Development and validation of a deep learning algorithm for detection of diabetic retinopathy in retinal fundus photographs. Jama. 2016;316(22):2402-10.
66. Esteva A, Kuprel B, Novoa RA, Ko J, Swetter SM, Blau HM, Thrun S. Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks. nature. 2017;542(7639):115-8.

67. Ronneberger O, Fischer P, Brox T, editors. U-net: Convolutional networks for biomedical image segmentation. International Conference on Medical image computing and computer-assisted intervention; 2015: Springer.
68. Çiçek Ö, Abdulkadir A, Lienkamp SS, Brox T, Ronneberger O, editors. 3D U-Net: learning dense volumetric segmentation from sparse annotation. International conference on medical image computing and computer-assisted intervention; 2016: Springer.
69. Ring F, editors. Deep learning for coronary artery segmentation in CTA images2018.
70. Müller P, Gembarski PC, Lachmayer R, editors. Detektion von Konstruktionsfehlern durch eine automatisierte Objekterkennung mittels Deep Learning. KT-Kolloquium; 18; 2020: Essen: Universität Duisburg-Essen.
71. He K, Zhang X, Ren S, Sun J, editors. Delving deep into rectifiers: Surpassing human-level performance on imagenet classification. Proceedings of the IEEE international conference on computer vision; 2015.
72. Prechelt L. Early stopping-but when? Neural Networks: Tricks of the trade: Springer; 2002. p. 55-69.
73. Chartrand G, Cheng PM, Vorontsov E, Drozdal M, Turcotte S, Pal CJ, Kadoury S, Tang A. Deep learning: a primer for radiologists. Radiographics. 2017;37(7):2113-31.
74. Lavdas I, Glocker B, Kamnitsas K, Rueckert D, Mair H, Sandhu A, Taylor SA, Aboagye EO, Rockall AG. Fully automatic, multiorgan segmentation in normal whole body magnetic resonance imaging (MRI), using classification forests (CF s), convolutional neural networks (CNN s), and a multi-atlas (MA) approach. Medical physics. 2017;44(10):5210-20.
75. Hu P, Wu F, Peng J, Bao Y, Chen F, Kong D. Automatic abdominal multi-organ segmentation using deep convolutional neural network and time-implicit level sets. International journal of computer assisted radiology and surgery. 2017;12(3):399-411.

76. Dou Q, Yu L, Chen H, Jin Y, Yang X, Qin J, Heng P-A. 3D deeply supervised network for automated segmentation of volumetric medical images. *Medical image analysis*. 2017;41:40-54.
77. Long J, Shelhamer E, Darrell T, editors. Fully convolutional networks for semantic segmentation. *Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition*; 2015.
78. Milletari F, Navab N, Ahmadi S-A, editors. V-net: Fully convolutional neural networks for volumetric medical image segmentation. 2016 fourth international conference on 3D vision (3DV); 2016: IEEE.
79. Abdelrahman A, Viriri S. Kidney Tumor Semantic Segmentation Using Deep Learning: A Survey of State-of-the-Art. *Journal of Imaging*. 2022;8(3):55.
80. Hatamizadeh A, Terzopoulos D, Myronenko A. Edge-gated CNNs for volumetric semantic segmentation of medical images. *arXiv preprint arXiv:200204207*. 2020.
81. Hou X, Xie C, Li F, Wang J, Lv C, Xie G, Nan Y, editors. A triple-stage self-guided network for kidney tumor segmentation. 2020 IEEE 17th International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI); 2020: IEEE.
82. Sabarinathan D, Parisa Beham M, Mansoor Roomi SM, editors. Hyper vision net: kidney tumor segmentation using coordinate convolutional layer and attention unit. *Computer Vision, Pattern Recognition, Image Processing, and Graphics: 7th National Conference, NCVPRIPG 2019, Hubballi, India, December 22–24, 2019, Revised Selected Papers 7*; 2020: Springer.
83. Santini G, Moreau N, Rubeaux M. Kidney tumor segmentation using an ensembling multi-stage deep learning approach. A contribution to the KiTS19 challenge. *arXiv preprint arXiv:190900735*. 2019.
84. Daza L, Gómez C, Arbeláez P. Semantic Segmentation of Kidney Tumor Using Convolutional Neural Networks. 2019.

85. Chen L-C, Zhu Y, Papandreou G, Schroff F, Adam H, editors. Encoder-decoder with atrous separable convolution for semantic image segmentation. Proceedings of the European conference on computer vision (ECCV); 2018.
86. Guo J, Zeng W, Yu S, Xiao J, editors. Rau-net: U-net model based on residual and attention for kidney and kidney tumor segmentation. 2021 IEEE International Conference on Consumer Electronics and Computer Engineering (ICCECE); 2021: IEEE.
87. Lv Y, Wang J, editors. Three Uses of One Neural Network: Automatic Segmentation of Kidney Tumor and Cysts Based on 3D U-Net. International Challenge on Kidney and Kidney Tumor Segmentation; 2022: Springer.
88. Efremova DB, Konovalov DA, Siriapisith T, Kusakunniran W, Haddawy P. Automatic segmentation of kidney and liver tumors in CT images. arXiv preprint arXiv:190801279. 2019.
89. Srinivasa A, Prajwal K, Patil A, Kumar A, Sreedevi A, Ranganath J. Low-Altitude Unmanned Aerial Vehicle for Real-Time Greenhouse Plant Disease Monitoring Using Convolutional Neural Network. 2021. p. 63-76.
90. Koonce B, Koonce B. ResNet 34. Convolutional Neural Networks with Swift for Tensorflow: Image Recognition and Dataset Categorization. 2021:51-61.
91. Shen Z, Yang H, Zhang Z, Zheng S, editors. Automated kidney tumor segmentation with convolution and transformer network. International Challenge on Kidney and Kidney Tumor Segmentation; 2022: Springer.
92. Lund CB, van der Velden BH, editors. Leveraging Clinical Characteristics for Improved Deep Learning-Based Kidney Tumor Segmentation on CT. International Challenge on Kidney and Kidney Tumor Segmentation; 2022: Springer.

93. Ding Y, Sohn JH, Kawczynski MG, Trivedi H, Harnish R, Jenkins NW, Lituiev D, Copeland TP, Aboian MS, Mari Aparici C. A deep learning model to predict a diagnosis of Alzheimer disease by using 18F-FDG PET of the brain. *Radiology*. 2019;290(2):456-64.
94. Duc NT, Ryu S, Qureshi MNI, Choi M, Lee KH, Lee B. 3D-deep learning based automatic diagnosis of Alzheimer's disease with joint MMSE prediction using resting-state fMRI. *Neuroinformatics*. 2020;18:71-86.
95. De Fauw J, Ledsam J, Paredes BR, Nikolov SN, Tomašev N, Blackwell SJ, Askham H, Glorot X, O'Donoghue B, Visentin DJ. Clinically applicable deep learning for diagnosis and referral in retinal optical coherence tomography. 2018.
96. Zhou K, Gu Z, Liu W, Luo W, Cheng J, Gao S, Liu J, editors. Multi-cell multi-task convolutional neural networks for diabetic retinopathy grading. 2018 40th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC); 2018: IEEE.
97. Yu S, Xiao D, Kanagasingam Y, editors. Exudate detection for diabetic retinopathy with convolutional neural networks. 2017 39th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC); 2017: IEEE.
98. Lu MT, Ivanov A, Mayrhofer T, Hosny A, Aerts HJ, Hoffmann U. Deep learning to assess long-term mortality from chest radiographs. *JAMA network open*. 2019;2(7):e197416-e.
99. Haenssle HA, Fink C, Schneiderbauer R, Toberer F, Buhl T, Blum A, Kalloo A, Hassen ABH, Thomas L, Enk A. Man against machine: diagnostic performance of a deep learning convolutional neural network for dermoscopic melanoma recognition in comparison to 58 dermatologists. *Annals of oncology*. 2018;29(8):1836-42.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Gyeongphill Kang, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Automatische Segmentierung der Niere und Nierenzellkarzinome mittels Deep Learning“ („Automatic segmentation of kidney and renal cell carcinoma using deep learning“) selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Danksagung

Zuerst möchte ich meiner Doktormutter Frau PD Dr. med. Lisa Adams für die fachliche sowie stets motivierende Unterstützung und eine unkomplizierte und freundschaftliche Betreuung herzlich danken.

Mein Dank gilt Herrn PD Dr. med. Keno Bressem für die technische Umsetzbarkeit und Durchführung der automatischen Segmentierung sowie für die Entwicklung des maschinellen Lernalgorithmus. Für seine ausführliche Hilfe bei Fragen zur Durchführung und Beschreibung möchte ich ihm ebenfalls danken.

Schließlich gilt mein Dank natürlich auch meiner Familie für die bedingungslose Unterstützung, ohne die diese Doktorarbeit für mich schwierig gewesen wäre.

Bescheinigung Statistik



CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie (iBiKE)

Direktorin: Prof. Dr. Geraldine Rauch

Postanschrift:
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin
Besucheranschrift:
Reinhardtstr. 58 | 10117 Berlin

Tel. +49 (0)30 450 562171
geraldine.rauch@charite.de
<https://biometrie.charite.de/>



Name, Vorname: Kang, Gyeonghill
Emailadresse: gyeonghill.kang@charite.de
Matrikelnummer: 223543
PromotionsbetreuerIn: Adams, Lisa Christine
Promotionsinstitution/Klinik: Klinik für Radiologie CCM

Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Herr *Gyeonghill Kang* innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und Klinische Epidemiologie (iBiKE) bei mir eine statistische Beratung zu einem Promotionsvorhaben wahrgenommen hat. Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- *Termin 1: 30.11.2020*

Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- *Schwerpunkt auf Deskription der Daten legen (p-Werte können auch weggelassen werden)*
- *Den Machine-Learning Algorithmus als Methode zur Klassifikation auffassen und nicht als Effektivquantifizierung*

Diese Bescheinigung garantiert weder die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren noch die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum: 30.11.2020

Name des Beraters: Claus Nowak



Unterschrift Berater, Institutsstempel


UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN
Institut für Biometrie und
Klinische Epidemiologie
Campus-Charité-Mitte
Charitéplatz 1 | D-10117 Berlin
Stz: Reinhardtstr. 58

Claus Peter
Nowak

Digital
unterschieden von
Claus Peter Nowak
Datum: 2020.11.30
14:26:59 +01'00'