

Aus der Klinik für Radiologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Einsatz computergestützter Verfahren zur Verbesserung der
Tumor- und Rezidivdiagnostik bei Tumoren des Kopfes und
Halses

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Daniel Tröltzsch

aus Karl-Marx-Stadt (jetzt Chemnitz)

Datum der Promotion: 04. März 2022

∞ **Linus** ∞

Inhaltsverzeichnis

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis.....	4
Abstract Deutsch	5
Abstract English.....	7
1. Einführung.....	9
1.1. <i>Allgemeines zu Tumoren des Kopfes und Halses</i>	9
1.2. <i>Radiologische Diagnostik der Kopf- Hals- Tumore und die Perfusions- CT</i>	10
1.3. <i>Patientenidentifikation mittels BERT am Beispiel der Metallartefaktreduktion</i>	13
1.4. <i>Zielsetzungen</i>	14
2. Material und Methoden.....	14
2.1. <i>Allgemeines</i>	14
2.2. <i>..... Automatische computergestützte Patientenidentifikation mittels BERT am Beispiel der Metallartefaktreduktion</i>	14
2.3. <i>Verbesserung der CT- Bildqualität durch Metallartefaktreduzierung mittels SEMAR</i>	16
2.4. <i>Rezidivdiagnostik von Kopf- Hals- Tumoren mittels Perfusions- CT</i>	17
3. Ergebnisse.....	19
3.1. <i>Automatische computergestützte Patientenidentifikation mittels BERT</i>	19
3.2. <i>Verbesserung der CT- Bildqualität durch Metallartefaktreduzierung mittels SEMAR</i>	19
3.3. <i>Rezidivdiagnostik von Kopf- Hals- Tumoren mittels Perfusions- CT</i>	20
4. Diskussion	21
5. Schlussfolgerung.....	25
6. Literaturverzeichnis	26
7. Abkürzungsverzeichnis	30
8. Eidesstattliche Versicherung	31
9. Anteilserklärungen an den erfolgten Publikationen	32
10. Publikationen	35
10.1. <i>Publikation 1</i>	35
10.2. <i>Publikation 2</i>	43
10.3. <i>Publikation 3</i>	49
11. Lebenslauf.....	56
12. Komplette Publikationsliste	57
13. Danksagung.....	58

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1: Axiale CT mit ausgedehnten Metallartefakten einer 75-jährigen Patientin mit Plattenepithelkarzinom am Zungenrand rechts	12
Abbildung 2: Kontrastmittel-CT (links) und dazugehörige PCT (rechts) einer 67- jährigen Patientin mit Rezidiv eines ausgedehnten Tumors der linken Kieferhöhle; ROI 5&7: Tumorrezidivgewebe, ROI 1&2: A. carotis interna, ROI 6&10: benignes Referenzgewebe; Quelle: Troeltzsch et al. [23].....	18
Tabelle 1: Vergleich Referenzgewebe bei Rezidivpatienten vs. Referenzgewebe post-therapeutisch; Quelle: Troeltzsch et al. [23]	20
Tabelle 2: Vergleich Tumorrezidivgewebe vs. Gewebe post-therapeutisch gleicher Lokalisationen; Quelle: Troeltzsch et al. [23].....	21
Tabelle 3: Vergleich Tumorrezidivgewebe vs. Referenzgewebe post-therapeutisch; Quelle: Troeltzsch et al. [23].....	21

Abstract Deutsch

Einleitung: Die Diagnostik von Kopf-Hals-Tumoren, insbesondere von Tumorrezidiven, stellt eine große Herausforderung im klinischen Alltag dar. Im Rahmen dieser Arbeit wurde die verbesserte Tumordiagnostik und Patientenselektion mittels diverser computergestützter Verfahren untersucht. Dies beinhaltete die Nutzung eines Bidirectional Encoder Representations from Transformers (BERT) zur Patientenselektion, den Single Energy Metal Artifact Reduction-Algorithmus (SEMAR) zur Metallartefaktreduzierung sowie die Evaluation der Tumorperfusion zur Rezidivdiagnostik.

Material und Methoden: Ein spezielles Deep Learning Natural Language Modell, der From-Scratch Bidirectional Encoder Representations from Transformers (FS-BERT), wurde arbeitsgruppenintern programmiert und an 3,8 Millionen intensivmedizinischen Thoraxbefunden trainiert. Der FS-BERT wurde mit drei weiteren BERT-Modellen verglichen.

Der so trainierte FS-BERT wurde folgend eingesetzt, um automatisiert und zeiteffizient Kopf-Hals-CTs mit ausgedehnten Metallartefakten zu selektieren.

Das Problem ausgedehnter Bildartefakte durch metallische Zahnrestorationen und die eingeschränkte Beurteilbarkeit der umgebenden Weichgewebe wurde durch die Metallartefaktreduzierung mittels SEMAR adressiert und an 154 Patienten untersucht. Eine Auswertung der Bildqualität durch mehrere Betrachter sowie die Evaluation der CT-Abschwächung erfolgte exemplarisch an den Bereichen des Mundbodens, der Glandula sublingualis sowie dem lymphatischen Rachenring.

Abschließend wurde mit der Perfusions-CT (PCT) eine funktionelle Komponente in die bildgebende Tumordiagnostik eingebunden. Für die Evaluation der PCT bei Kopf-Hals-Tumoren wurden 17 Patienten mit Rezidiven und 63 Patienten als tumorfreie Kontrollgruppe (insgesamt n=80) mittels des Maximum Slope Algorithmus evaluiert.

Ergebnisse: Folgende Befunde konnten mittels FS-BERT sicher in Thoraxröntgenbildern identifiziert werden: Opazität, Erguss, Pneumothorax, zentralvenöser Katheter, Trachealkanüle/Tubus, Magensonde und Thoraxdrainage. Die gepoolte prozentuale Übereinstimmung, im Vergleich zur händischen Segmentierung, lag bei 93,7% bis 97,0%. Der Transfer in die CT-Bildgebung erfolgte.

Durch die Anwendung von SEMAR wurde die Bildqualität von allen Untersuchern für jeden Patienten und jede Struktur als signifikant besser bewertet ($p < 0,001$). Die Rekonstruktion mit SEMAR verringerte die Streuung der CT-Werte signifikant ($p < 0,001$).

Mittels der Perfusions-CT konnten Tumorrezidive sowohl signifikant von Referenzgewebe, als auch von post-therapeutisch verändertem Gewebe unterschieden werden ($p < 0,05$).

Schlussfolgerungen: Computergestützte Verfahren zeigen sich hochwirksam in der Verbesserung der CT-Diagnostik von Kopf-Hals-Tumoren. Im Rahmen dieser Dissertation wurden folgende Konklusionen gezogen:

1. Der BERT-Algorithmus ermöglichte die gezielte Identifikation von Subgruppen aus einer theoretisch unbegrenzt großen Textdatenbank mit minimalem manuellen Aufwand. Praktisch angewandt konnte das Modell im Verlauf CT-Datensätze mit Metallartefakten selektieren.
2. Mittels des SEMAR-Algorithmus wurde durch die Reduktion von Metallartefakten eine hochsignifikante Verbesserung der Bildqualität der CT erreicht.
3. Der Maximum Slope Algorithmus konnte im Rahmen der Perfusions-Computertomographie eingesetzt werden um Kopf-Hals-Tumorrezidive von benignem und post-therapeutisch verändertem Gewebe zu unterscheiden.

Abstract English

Introduction: The diagnosis of recurrent head and neck cancer remains a major challenge. In this thesis, the advantage of various computer-assisted tools in tumor diagnostics and patient selection were investigated. This included the use of a Bidirectional Encoder Representations from Transformers (BERT) for patient selection, the Single Energy Metal Artifact Reduction algorithm (SEMAR) for metal artifacts, and the evaluation of CT tumor perfusion for recurrence diagnostics.

Materials and Methods: A special Deep Learning Natural Language model, the From-Scratch Bidirectional Encoder Representations from Transformers (FS-BERT), was programmed in-house and trained on 3.8 million intensive care thoracic findings. This model was compared to three other BERT models. The trained FS-BERT was used to select head and neck CTs with extensive metal artifacts in an automated and time-efficient manner.

The issue of image artifact reduction by SEMAR due to metallic dental restorations was further addressed in 154 patients. A study of image quality rated by multiple investigators as well as the evaluation of attenuation values in CTs was performed on certain areas in the head and neck region.

In order to evaluate Perfusion CT (PCT) in head and neck cancer detection, 17 patients with recurrences and 63 tumor-free patients were assessed using the maximum slope algorithm.

Results: The following findings were identified in chest radiographs using BERT: congestion, opacity, effusion, pneumothorax, thoracic drain, venous catheter, gastric tube, tracheal tube and misplaced medical device. Pooled percent agreement, compared with manual segmentation, reached from 93.7% to 97.0%.

Using SEMAR, image quality was rated as significantly better by all investigators for each patient and structure ($p < 0.001$). Reconstruction with SEMAR significantly decreased mean variation of CT values ($p < 0.001$).

Using PCT, tumor recurrence was significantly differentiated from both reference tissue and post-therapeutically altered tissue ($p < 0.05$).

Conclusions: Computer-assisted tools are shown to be highly effective in improving CT diagnostics of head and neck cancer. In this thesis, the following conclusions were drawn:

1. The BERT algorithm allows the identification of subgroups from a theoretically unlimited text database with minimal manual effort. Further, the model was able to select CT datasets of patients with metal artifacts.
2. Using the SEMAR algorithm, a highly significant improvement in CT image quality is achieved by reducing metal artifacts.

3. The PCT maximum slope algorithm can be used to distinguish head and neck cancer recurrences from benign and post-therapeutically altered tissue.

1. Einführung

1.1. Allgemeines zu Tumoren des Kopfes und Halses

Die Diagnostik von Kopf-Hals-Tumoren stellt eine der wichtigsten Schnittstellen der Fachabteilungen Radiologie und Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie dar. In der Klinik für Mund-, Kiefer-, und Gesichtschirurgie der Charité- Universitätsmedizin Berlin werden jährlich etwa 300 Patienten mit Kopf- Hals-Tumoren operiert und bei einem Vielfachen der Patienten Nachsorgeuntersuchungen durchgeführt. Im Rahmen dessen werden große Mengen an Bilddatensätzen unterschiedlicher Modalitäten generiert. Von den etwa 13800 prognostizierten Tumorneuerkrankungen im Kopf-Hals-Bereich im Jahr 2020 in Deutschland entfallen rund 87% auf die Entität des Plattenepithelkarzinoms [1].

Tabak- und Alkoholkonsum sind die bedeutsamsten Risikofaktoren für die Entstehung eines intraoralen Plattenepithelkarzinoms mit synergistischen Effekten [2,3]. Darüber hinaus können Infektionen mit dem humanen Papillomavirus (HPV) die Entstehung von Kopf-Hals-Tumoren, insbesondere des Oropharynx, bedingen [3,4].

Eine frühzeitige und gute Diagnostik ist der Schlüssel eines erfolgsversprechenden kurativen Therapieansatzes. Routinemäßige zahnärztliche intraorale Untersuchungen sind neben der Karenz der Noxen das unbestreitbar effektivste Mittel gegen ausgedehnte Tumore des Mundraumes. Kaum eine andere medizinische Berufsgruppe untersucht in gleicher Regelmäßigkeit wie Zahnärzte gesunde Patienten und Patientinnen und kann somit Tumore in frühen Stadien detektieren [5]. Bei einem leitliniengerechten Vorgehen entsprechend der aktuellen S3-Leitlinie zum Mundhöhlenkarzinom sollte jede unklare Schleimhautveränderung, die länger als zwei Wochen besteht, zu einem Spezialisten überwiesen bzw. durch weiterführende Diagnostik abgeklärt werden [6].

Neben der klinischen Untersuchung ist die radiologische Diagnostik im Sinne einer Evaluation der lokalen Tumorausdehnung, Infiltration angrenzender Strukturen sowie lymphogener oder hämatogener Metastasierung, gleichsam bedeutend.

Eine frühzeitige Diagnosestellung erhöht die Wahrscheinlichkeit Tumore in geringer Größe (T1-Stadium= maximale Tumorausdehnung 2cm), ohne Knocheninfiltration und stattgefunder Metastasierung therapieren zu können. Bei lokal begrenzter Ausbreitung wird die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen mit etwa 84% angegeben. Bei lokal fortgeschrittenem Befund mit teils lymphogener Ausbreitung liegt diese etwa bei 50% und bei Fernmetastasierung lediglich bei circa 30% [7].

Therapiert wird im frühen Stadium ohne klinisch apparenten lokalen Lymphknotenbefall meist chirurgisch mit lokaler Resektion, plastischer Deckung und selektiver Neck-Dissection Level I-III. Bei fortgeschrittener Erkrankung wird eine Kombination aus einer ausgedehnteren Resektion mit modifizierter radikaler oder radikaler Neck-Dissection, Radio- und Chemotherapie sowie, falls indiziert, Immuntherapie empfohlen [6,8,9]. Post-therapeutisch werden die Patienten standardmäßig für einen Zeitraum von 5 Jahren in ein Nachsorgeprogramm mit regelmäßigen klinischen und radiologischen Verlaufsuntersuchungen eingeschlossen.

Trotz hochinvasiver Therapieregime zeigen im Verlauf etwa 30% bis 50% der Patienten lokoregionale Tumorrezidive [10]. Entsprechend wichtig ist eine engmaschige und gute Nachsorge, wobei besonders in post-therapeutisch verändertem Gewebe der radiologischen Verlaufskontrolle eine hohe Bedeutung zukommt.

1.2. Radiologische Diagnostik der Kopf- Hals- Tumore und die Perfusions- CT

In der aktuellen S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms“ (Version 3.01, Stand – Dezember 2019) wird vorgegeben, dass zur Evaluation der lokalen Tumorausdehnung eine Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) durchgeführt werden sollte [6]. Eine Überlegenheit der CT oder MRT zur Beurteilung der Tumorausdehnung bei Erstdiagnose konnte bis dato nicht dargelegt werden. Im Rahmen des Tumorrezidivausschlusses bei unklaren Befunden in der CT oder MRT wird eine Positronen-Emissions-Tomographie CT (PET-CT) empfohlen [6]. Aufgrund der besseren Verfügbarkeit und des schnelleren Scanvorgangs wird die CT-Untersuchung mit Kontrastmittel gegenüber der MRT für die routinemäßige Verlaufskontrolle favorisiert. Zur besseren Vergleichbarkeit der Befunde sollte ein Wechsel zwischen den Modalitäten im Verlauf der Erkrankung bzw. Nachsorge vermieden werden. Bei unklaren Befunden in der CT erfolgt zuweilen die Empfehlung zur zusätzlichen MRT-Diagnostik. Zudem zeigt die klinische Erfahrung, dass kleine, oberflächliche Tumore im Mundraum oder Oropharynx oftmals radiologisch sowohl in der CT als auch MRT nicht sicher identifiziert werden können. Insbesondere im Rahmen der Rezidivdiagnostik kann die PET-CT und PET-MRT angewendet werden [11,12]. Liegen bei einer Tumorerkrankung bestimmte negative Charakteristika wie z.B. eine stattgefundenene Knocheninvasion, eine ausgedehnte Tumorgroße oder Lymphknotenmetastasen, insbesondere mit extrakapsulärem Wachstum vor, so erhöht sich das Rezidivrisiko deutlich. Diese Patienten können von adjuvanten Therapieregimen, wie Radio- und/oder Chemotherapie und ggf. Immuntherapie profitieren [13,14]. Da sich post-therapeutisch das tumorumgebende Gewebe stark verändert, sei es durch OP-Narben, Einbringen von

Fremdmaterialien wie Metallplatten, Schrauben und Clips, freie Gewebs- und Knochentransplantate oder post-radiogen, ist mit der CT oder MRT eine Unterscheidung von Tumor, Narbe, Entzündung oder Ödem oftmals erschwert. Daraus folgt eine mögliche Unter- oder Überschätzung der tatsächlichen Größe eines residualen oder rezidivierenden Tumors. Diese Information ist jedoch essentiell für weitere Behandlungsschritte, denn ohne das Wissen über die tatsächliche Ausbreitung wird nachgewiesenermaßen nur suboptimal behandelt [15–17].

Die Radiatio, sei es primär oder adjuvant, führt häufig zu einer Vernarbung des bestrahlten und umgebenden, folglich eher bradytrophes Gewebes. Im Gegensatz dazu ist das Tumorwachstum durch die (Neo)angiogenese gekennzeichnet. Eine gesteigerte Angiogenese bezeichnet eine verstärkte Bildung von Blutgefäßen, was mit einer erhöhten Durchblutung des Tumorgewebes einhergeht. Mittels der Perfusions-CT (PCT) kann die Perfusion im Gewebe gemessen und visualisiert werden. Grundsätzlich werden in der PCT Veränderungen der Röntgenabschwächung innerhalb sogenannter „regions of interest“ (ROI) während der Passage von intravenös appliziertem jodhaltigen Kontrastmittel über eine bestimmte Zeit aufgezeichnet. Vielversprechende Daten zur Tumordetektion mittels PCT liegen für maligne Raumforderungen der Prostata, Leber, Dickdarm und Lunge vor [18–20]. Evaluiert man Studien zur Detektion von Kopf-Hals-Tumoren mittels PCT, so werden größtenteils experimentelle Protokolle und Algorithmen verwendet. Zu nennen wären beispielhaft diverse Kompartimentmodelle, die den intra- und extravaskulären Raum betrachten (Einzel- oder Zweikompartimentmodelle; Patlak-Analyse) sowie das Deconvolutionmodell. Dabei wird die Zeit-Intensitätskurve des zuführenden Gefäßes mit der Zeit-Intensitätskurve des untersuchenden Gewebes integriert und so eine idealisierte Kurve generiert [21,22].

In dieser Dissertation wird die Tumorrezidivdiagnostik im Kopf-Hals-Bereich mittels des Maximum-Slope-Algorithmus evaluiert. [23] Dieser stellt den am weitesten verbreiteten und allgemein verfügbaren Algorithmus dar. Durch dessen Implementierung wird die Möglichkeit einer neuartigen Tumor-Standarddiagnostik aufgezeigt.

Doch insbesondere im Kopf-Hals-Bereich sind Bildartefakte durch Fremdmaterialien, die hauptsächlich für zahnärztliche Restaurationen verwendet werden, ein wichtiger Co-Faktor der Bildgebung. Durch die Zunahme metallischer Zahnrestaurationen einer immer älter werdenden Bevölkerung und den daraus resultierenden Metallartefakten ist die CT-Diagnostik grundsätzlich erschwert [24,25]. In der CT werden Bildartefakte in Form von Schatten und Streifen beschrieben, wobei relevante Informationen verdeckt werden können (beispielhaft **Abbildung 1**).

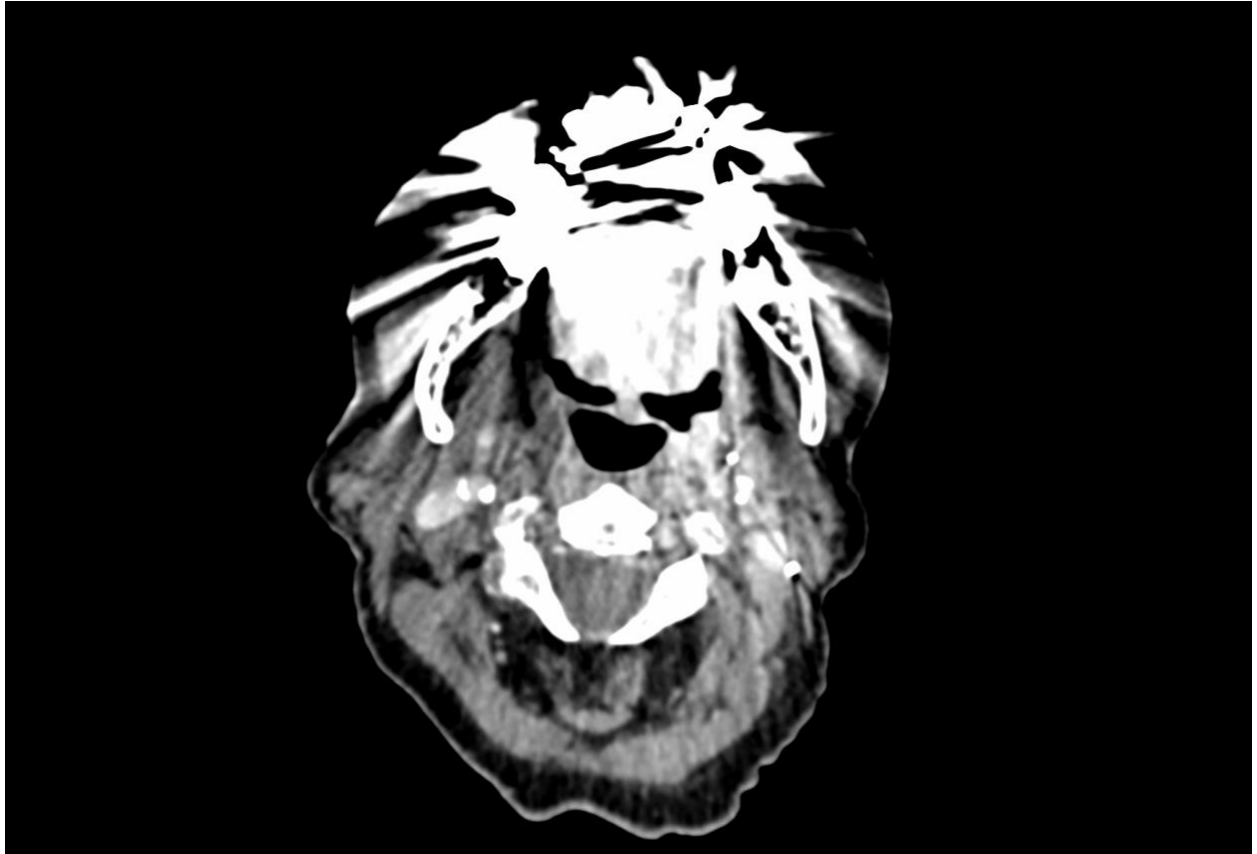


Abbildung 1: Axiale CT mit ausgedehnten Metallartefakten einer 75-jährigen Patientin mit Plattenepithelkarzinom am Zungenrand rechts

Die S3-Leitlinie besagt hierzu, dass bei zu erwartenden Metallartefakten im Rahmen der primären Tumordiagnostik in der Mundhöhle die MRT der CT gegenüber präferiert werden solle [6]. Doch insbesondere im Kopf-Hals-Bereich ist bekannt, dass auch in der MRT ausgedehnte Bildartefakte durch metallische Restaurationen zu erwarten sind [26]. Viele Metalle gelten als „MRT- sicher“, verursachen jedoch gleichermaßen Bildartefakte, die relevante Befunde maskieren können. Zahnärztliche Restaurationen bestehen aus Legierungen, deren Zusammensetzung einen großen Einfluss auf die Artefaktgröße hat und deren genaue Bestandteile häufig nicht nachvollzogen werden können. Bildartefakte durch ferromagnetische Materialien stellen sich in der MRT als kreisförmige Auslöschungen und Verzerrungen dar.

Allgemein kann mittels verschiedener Techniken eine Reduzierung der Metallartefakte erreicht werden. So können in der CT der Röhrenstrom und die Röhrenspannung erhöht werden oder die zu untersuchenden Bereiche können nach Neigung der Gantry, der Haupteinheit des CT-Systems, wiederholt abgetastet werden. Durch diese Maßnahmen wird das Bildrauschen unterdrückt und die Bildqualität verbessert. Die Patienten werden jedoch einer erhöhten Strahlenexposition

ausgesetzt [24,25,27,28]. Eine weitere Technik der Metallartefaktreduzierung, ohne erhöhte Strahlenexposition und zusätzlichen Scanvorgang, ist der Single Energy Metal Artifact Reduction (SEMAR) Algorithmus [29]. Aus der ersten Rekonstruktion der Bilddaten wird hierbei das Metallobjekt extrahiert, wobei folgend eine zweite Rekonstruktion ohne Metall angefertigt wird, um später mit dem Datensatz der Metallrekonstruktion fusioniert zu werden. Der finale SEMAR-Datensatz erhält deutlich weniger Metallartefakte und damit eine bessere Bildqualität als die Originalrekonstruktion [24,29,30]. Die Metallartefaktreduzierung mittels SEMAR zur verbesserten Tumor- und Rezidivdiagnostik im Kopf-Hals-Bereich galt es zu evaluieren [31].

Generell ist es aufgrund der großen Anzahl verschiedener Modalitäten und diverser Protokolle jedoch schwierig, retrospektiv mit überschaubarem Zeitaufwand ein homogenes Patientenkollektiv zu generieren. Eine effektive Möglichkeit hierzu stellen Deep Learning Natural Language Modelle, so das Bidirectional Encoder Representations from Transformers (BERT) dar [32].

1.3. Patientenidentifikation mittels BERT am Beispiel der Metallartefaktreduktion

Um geeignete CT-Aufnahmen von SEMAR-Studienpatienten mit ausgedehnten Metallartefakten und diesbezüglich eingeschränkter Beurteilbarkeit zu selektieren, wurde die radiologische Datenbank der Charité mittels eines Deep Learning Natural Language Modells durchsucht. Dies erfolgte mit Hilfe eines arbeitsgruppenintern weiterentwickelten BERT (Bidirectional Encoder Representations from Transformers), bei uns speziell FS-BERT (From Scratch- BERT) genannt [32]. Diese Modelle verstehen und interpretieren Sprache/Texte und bewältigen dies besser als sonst gängige Recurrent Natural Networks (RNN) [33]. Der Algorithmus wurde aufgrund der deutlich einfacheren Verfügbarkeit von Thoraxröntgenbildern in großer Anzahl zunächst an diesen trainiert. Später erfolgte das zeitsparende Anlernen des Modells auf CT-Befunde des Kopfes und Halses mit Metallartefakten.

Die Literatur zeigt auf, dass fein abgestimmte BERT-Modelle bessere Detektionsergebnisse als konventionelle Methoden erzielen, obwohl sie eine deutlich geringere Anzahl vorab gekennzeichnete, also gelabelter Daten, benötigen. Das Labeln erfolgt größtenteils manuell durch Personen und ist entsprechend zeit- und ressourcenaufwendig. Hierbei werden Wörter, Bilder, Sätze, Pathologien etc. mit einem Etikett versehen, diese also für das BERT benannt. Mit Hilfe dieser Labels lernen die Modelle. Beispielhaft wurde für das SEMAR-Projekt mit Begriffen wie

„Metallartefakt“, „Zahnrestauration“, „Implantat“, „Krone“ oder „Brücke“ sowie „eingeschränkte Beurteilbarkeit“ gelabelt.

Des Weiteren funktioniert das FS-BERT bidirektional. So kann es die Bedeutung eines Wortes im Satz auf der Grundlage der Wörter vor und nach dem Wort erkennen [34,35]. Mit Hilfe des Transfer-Lernansatzes können BERT-Modelle lokal vortrainiert und dann öffentlich zugänglich gemacht und wie in diesem Fall weiterverwendet werden.

1.4. Zielsetzungen

Folgend sind die drei Zielsetzungen dieser Arbeit noch einmal zusammengefasst:

- 1: Realisierbarkeit der Patientenidentifikation mittels FS-BERT
- 2: Evaluation der Metallartefaktreduzierung durch SEMAR zur verbesserten Tumor- und Rezidivdiagnostik im Kopf-Hals-Bereich
- 3: Beurteilung der Perfusions-CT zur Tumorrezidivdiagnostik im Bereich des Kopfes und Halses mit Hilfe des Maximum-Slope-Algorithmus.

2. Material und Methoden

2.1. Allgemeines

Die Auswertung der CT und PCT sowie die Auswertung der Befundtexte wurde von der institutionellen Ethikkommission der Charité- Universitätsmedizin Berlin genehmigt. Positive Ethikvota der Studie zu den Themen Klassifizierung von Befundtexten mittels BERT, retrospektive Bildauswertung (Artefaktreduzierung in der CT-Diagnostik mittels SEMAR) sowie Frühdetektion von Tumoren des Kopfes und Halses liegen vor. Die eingeschlossenen Patienten wurden mündlich und schriftlich über die Studienteilnahme aufgeklärt und erteilten schriftlich ihr Einverständnis.

2.2. Automatische computergestützte Patientenidentifikation mittels BERT am Beispiel der Metallartefaktreduktion

Das FS-BERT wurde an 3,8 Millionen intensivmedizinischen Befundberichten von Röntgenthoraxaufnahmen in domo trainiert und mit drei weiteren, öffentlich zugänglichen BERT-Modellen, verglichen [32]. Für alle vier Modelle wurde die BERT-Basisarchitektur verwendet,

entsprechend der Veröffentlichung von Devlin et al. [35]. Die drei weiteren Modelle waren das deutsche BERT-Modell GER-BERT (deepset GmbH, Berlin, Deutschland), das mehrsprachige MULTI-BERT (Devlin et al. [35]) sowie das allgemein zugängliche RAD-BERT-Modell, welches auf dem GER-BERT basiert und auf unseren domänenspezifischen Textkorpus mittels radiologischer Befunde vorbereitet wurde. Der Programmiercode sowie eine ausführliche Dokumentation sind auf dem GitHub-Repository (github.com/fast-raidiology/bert-for-radiology) einsehbar. Die Programmierung erfolgte mit Python Version 3.7 (Python Software Foundation, 2019).

Alle Befundberichte basierten auf konventionellen Projektionsröntgenaufnahmen der Radiologie, der Nuklearmedizin, der Strahlentherapie sowie der interventionellen Radiologie (n= 4.790.000), wobei Aufnahmen zur Konstanzprüfung entfernt wurden. Entsprechend blieben 3.841.543 Berichte für das Vortraining übrig.

7.200 Befunde von Thorax-Röntgenaufnahmen wurden randomisiert extrahiert und folgende neun Befunde wurden arbeitsgruppenintern manuell gelabelt: Stauung, Konsolidierung (z.B. Lungenentzündung, Dystelektase), Erguss, Pneumothorax, zentralvenöser Katheter, Magensonde, Thoraxdrainage, Trachealtubus (oder Kanüle) und fehlplatziertes medizinisches Gerät. Dieser Textdatensatz wurde nach dem Zufallsprinzip minimiert und in einen Testdatensatz (500 Berichte) und einen Trainingsdatensatz (4.703 Berichte) für die anschließende Feinabstimmung des Algorithmus aufgeteilt. Die Übereinstimmung zwischen den Annotatoren wurde mittels Cohens Kappa (κ) untersucht.

Für den Vergleich der vier Modelle im Rahmen der Effizienzbeurteilung der Befundselektion wurden unterschiedliche Scores verwendet. Für einen detaillierteren Überblick über die Modelleleistung bei ausgewählten Größen des Zugdatensatzes wurden Radardiagramme des F1-Scores, des Youden-Index (Sensitivität + Spezifität - 1) und des Matthews-Korrelationskoeffizienten (MCC) verwendet. Die Modelle wurden unter Verwendung der oben erwähnten Scores sowie der Area Under Receiver Operating Characteristic Curve (AUC) und der Area Under Precision-Recall Curve (AUPRC) bewertet.

Der finale Code sowie das vortrainierte TensorFlow-Modell und das PyTorch-Modell von RAD-BERT wurde unter github.com/fast-raidiology/bert-for-radiology frei zugänglich publiziert.

Dieses finale Modell wurde folgend eingesetzt, um geeignete Kopf-Hals-CT-Scans mit ausgedehnten Metallartefakten und einer daraus resultierenden, eingeschränkten Beurteilbarkeit herauszufiltern.

2.3. Verbesserung der CT- Bildqualität durch Metallartefaktreduzierung mittels SEMAR

154 Tumor- und Tumornachsorgepatienten (46 Frauen und 108 Männer) im Durchschnittsalter von 66,3 Jahren mit nicht herausnehmbaren Zahnrestorationen und/ oder Implantaten und daraus resultierenden Bildartefakten in der CT wurden retrospektiv mittels FS-BERT identifiziert.

Bei allen Patienten erfolgte die Untersuchung an einem 80 Zeilen, Multislice-CT-Scanner (Aquilion PRIME, Canon Medical, Ōtawara, Japan). In einem biphasischen Protokoll wurden insgesamt 80ml Iomeprol (400 mg Jod/ml; Imeron-400 MCT, Bracco, Mailand, Italien), gefolgt von 40ml Kochsalzlösung mittels eines Injektors (Accutron CT-D, Medtron AG, Saarbrücken, Deutschland) appliziert. Der CT-Scan wurde 12s nach dem zweiten Kontrastmittelbolus automatisch gestartet. Aufnahmeprotokoll: 100 kV mit moduliertem Röhrenstrom (min= 80 mA, max= 500 mA, SD± 12,5).

Alle Bilder wurden mit einem iterativen Rekonstruktionsalgorithmus (Adaptive Iterative Dose Reduction (AIDR)) rekonstruiert, gefolgt von einer zusätzlichen SEMAR-Rekonstruktion bei metallischen Zahnrestorationen [31].

Für den direkten Vergleich und die Evaluation der Bildqualität durch die Betrachter wurden die AIDR- und SEMAR-Bilddatensätze parallel nach einem speziellen Protokoll auf RA1000 PACS (GE Healthcare, Wauskesha, USA) angezeigt. Die Auswirkung von SEMAR auf die Bildqualität wurde von zwei Radiologen und einem Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgen zwischen „1“ und „6“ bewertet. „1“ spiegelt die höchste erreichbare Qualität wider, bei „6“ wurden die Bilder als „nicht zur Diagnosestellung verwendbar“ eingestuft. Bewertet wurden der Mundboden, der Bereich der Glandula sublingualis sowie der lymphatische Rachenring. Zusätzlich wurde der Gesamteindruck des kompletten Datensatzes evaluiert.

Um objektive Bildqualitätsunterschiede zwischen AIDR- und SEMAR-Rekonstruktionen zu vergleichen, platzierte ein Untersucher ROIs auf dem Bereich des Mundbodens beider Bilddatensätze und notierte die CT-Abschwächung (in Hounsfield-Einheiten, HU-Werte) sowie die Standardabweichung (SD).

Die Mittelwerte der subjektiven Bewertungen für AIDR- und SEMAR-rekonstruierte Bilder wurden berechnet und mittels gepaartem t-Test statistisch ausgewertet. Die Übereinstimmung der Untersucher in Bezug auf die subjektive Bildqualität wurde mit dem Intraclass Correlation Coefficient (ICC) bewertet. Folgende Kriterien wurden zur Interpretation des ICC verwendet: schlecht: <0,20, befriedigend: 0,21- 0,40, moderat: 0,41- 0,60, gut: 0,61- 0,80 und ausgezeichnet: 0,81- 1,00. Das 95%-Konfidenzintervall (95%CI) wurde für alle ICC-Werte angegeben. Es wurde ein signifikanter Unterschied bei einem p-Wert kleiner 0,05 angenommen.

2.4. Rezidivdiagnostik von Kopf- Hals- Tumoren mittels Perfusions- CT

Zwischen 2014 und 2018 konnten insgesamt 105 Patienten für diese Studie rekrutiert werden [23]. Sie stellten sich entweder mit einem hochgradigen Rezidivverdacht eines Kopf-Hals-Tumors vor oder wurden routinemäßig im Rahmen der Tumornachsorge an der Charité- Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, untersucht. Detektierte man bei diesen Patienten kein Rezidiv, so wurden sie in die Vergleichskohorte aufgenommen. Zur Diagnostik wurde eine Kopf-Hals-Perfusions-CT durchgeführt. Die Patienten der Vergleichskohorte ohne Tumor wurden rückwirkend, nach einer Nachbeobachtungszeit von mindestens 10 Monaten bei ausbleibender histopathologischer Bestätigung eines Tumorrezidivs, als rezidivfrei eingestuft. In die Kohorte der Rezidivpatienten wurden alle Patienten mit positiver Histologie sowie vollständigen und auswertbaren Gesamtdaten eingeschlossen. 25 Patienten mussten aufgrund unvollständiger Perfusionsdaten und/oder nicht erfasster klinischer Daten ausgeschlossen werden. Entsprechend konnten die Daten von 80 Patienten analysiert werden. 63 Patienten wurden als tumorfrei, 17 als Patienten mit Rezidiv klassifiziert. Es erfolgte die Perfusionsbildgebung mit einem 80-Schicht-CT-Scanner (Aquilion PRIME, Canon Medical Systems, Otawara, Japan). Der Scan wurde im Shuttle-Modus durch bidirektionale helikale Tischbewegungen (zeitliche Auflösung 3 s, Abdeckung 16 cm) vollzogen. Es wurden 50 ml Iomeprol (400 mg Jod/ml; Imeron-400 MCT, Bracco, Mailand, Italien) mit einer Rate von 4ml/s unter Verwendung eines automatischen Injektors (Accutron CT-D, Medtron AG, Saarbrücken, Deutschland) intravenös verabreicht. Scanparameter: 80 kV, 100 mA, 0,35 s Gantry-Rotationszeit, 40×1 mm Kollimation, 512×512 Matrix und 1 mm rekonstruierte Schichtdicke.

Die CT-Bilder von routinemäßig durchgeführten Kopf-Hals-CTs wurden aus den Rohdaten mit Hilfe von Canons Adaptive Iterative Dose Reduction 3D (AIDR-3D) rekonstruiert. Nach Erhebung der Bilddaten wurden die Perfusionsdaten auf einem speziell dafür eingerichteten Forschungs-PC (Canon, Software Version V6.3, Canon Medical Systems, Otawara, Japan) übertragen und individuell aufbereitet. In einer consensus reading session legten zwei Radiologen zirkuläre ROIs in Bereiche der initialen Tumorlokalisation. Zur Quantifizierung der Perfusion wurden weitere ROIs in die ipsilaterale Arteria carotis interna und die ipsilaterale Nackenmuskulatur gelegt (**Abbildung 2**) [23].

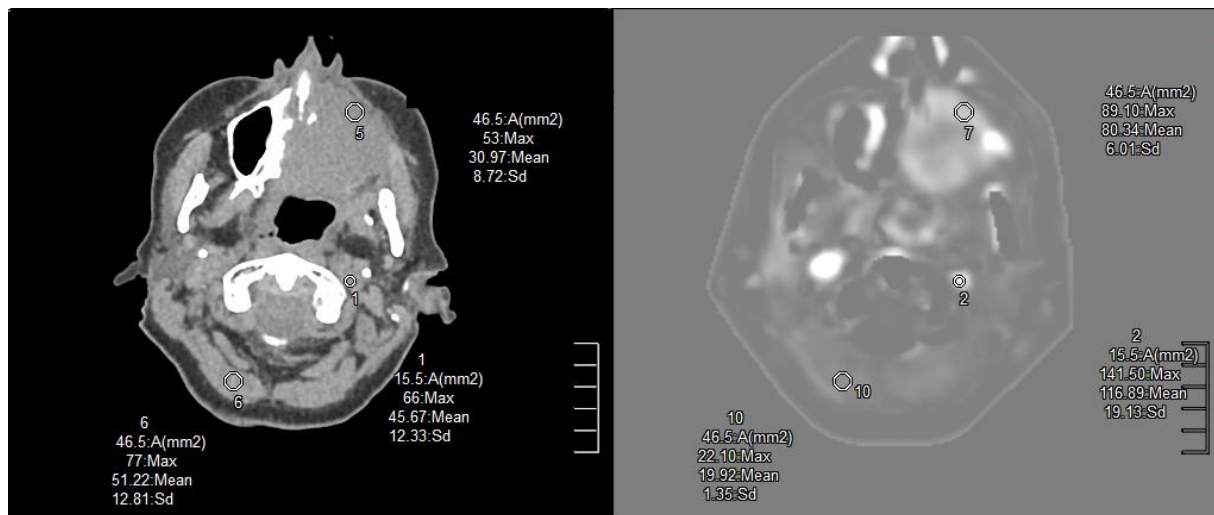


Abbildung 2: Kontrastmittel-CT (links) und dazugehörige PCT (rechts) einer 67-jährigen Patientin mit Rezidiv eines ausgedehnten Tumors der linken Kieferhöhle; ROI 5&7: Tumorrezidivgewebe, ROI 1&2: A. carotis interna, ROI 6&10: benignes Referenzgewebe; Quelle: Troeltzsch et al. [23]

Alle computertomographischen Daten wurden anschließend auf der Grundlage des Maximum-Slope-Algorithmus analysiert und so die Perfusion berechnet. Die Berechnung erfolgte indem die maximale Rate (oder Steigung= slope) der Anreicherungskurve (tissue enhancement curve) des Gewebes durch die maximale arterielle Anreicherung (peak arterial enhancement) geteilt wurde [36]. Für jede ROI wurden der Mittelwert und die Standardabweichung der Perfusionswerte dokumentiert und die Werte über die verschiedenen Kohorten hinweg gemittelt.

Die statistische Auswertung der Perfusionswerte wurde mittels Mann-Whitney-U-Test durchgeführt, die Ergebnisse durch einen t-Test mit zwei Proben unterschiedlicher Varianz (heteroskedastisch) bestätigt [37]. Ein p-Wert von $<0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen. Standardabweichungen (SD) wurden als mittlere SD aus den Primärdaten berechnet. Die Statistiken wurden mit SPSS Statistics 24 (IBM, USA) durchgeführt. Es erfolgte eine statistische Beratung mit Fallzahlabstimmung und Empfehlung zur Auswahl anzuwendender Methoden durch die Biostatistik der Charité- Universitätsmedizin Berlin.

3. Ergebnisse

3.1. Automatische computergestützte Patientenidentifikation mittels BERT

Durch den Einsatz des FS-BERT konnten am Beispiel von Thoraxröntgenbildern folgende Befunde identifiziert werden: Opazität im Sinne einer Konsolidierung oder Stauung, Erguss, Pneumothorax, zentralvenöser Katheter, Trachealkanüle/Tubus, Magensonde und Thoraxdrainage. Im Vergleich zur manuellen Segmentierung durch die Befunder lag die gepoolte prozentuale Übereinstimmung der oben aufgeführten Pathologien bei 93,7% und die gepoolte Übereinstimmung detektierter Medizinprodukte bei 97,0% [32].

Insgesamt wurden Werte von 0,97 bei Ergüssen, 0,98 bei Stauungen, 0,99 für den Pneumothorax und 0,97 für die Konsolidierung als Operationscharakteristik (Fläche unter der ROC-Kurve) gemessen. Dies war möglich mit geringem Annotationsaufwand. Zudem wurde die Genauigkeit früherer Ansätze (GER-BERT, MULTI-BERT und RAD-BERT) von dem FS-BERT übertroffen [32].

Der FS-BERT wurde im Verlauf effizient zur Selektion von Patienten mit metallischen Bildartefakten in der CT angewandt.

3.2. Verbesserung der CT- Bildqualität durch Metallartefaktreduzierung mittels SEMAR

Im Vergleich zu rekonstruierten AIDR-Bildern wurde die diagnostische SEMAR- Bildqualität für alle 154 Patienten und Strukturen von allen Untersuchern als signifikant besser bewertet ($p < 0,001$) [31]. Folgend aufgeführt wird die Bewertung zweier Untersucher (R) AIDR vs. SEMAR für Mundboden: R1 4,8 vs. 3,1 und R2 5,3 vs. 3,2; Glandula sublingualis: R1 4,9 vs. 1,6 und R2 4,6 vs. 1,5; Lymphatischer Rachenring: R1 4,9 vs. 1,6 und R2 4,6 vs. 1,5; sowie für den Gesamteindruck: R1 4,5 vs. 2,9 und R2 4,9 vs. 2,5. Die Interrater-Übereinstimmung reichte für den Mundboden, für die Glandula sublingualis sowie für den Gesamteindruck von „gut bis exzellent“. Bei der Darstellung des lymphatischen Rachenrings reichte die Übereinstimmung der qualitativen Bildanalyse von "befriedigend bis gut".

Die Messungen der HU-Werte beider Bildrekonstruktionstechniken lagen mit AIDR bei $189,08 \pm 188,48$ HU; IQR 179,00 HU und bei der Rekonstruktion mittels SEMAR bei $77,12 \pm 80,90$ HU; IQR 80,00 HU. Es wurde gezeigt, dass die Werte bei AIDR aufgrund der Metallartefakte deutlich erhöht waren und breiter streuten. Die Rekonstruktion mit SEMAR verringerte das HU-Spektrum signifikant ($p < 0,001$) [31]. Es nähert sich damit dem typischen Spektrum der Mundhöhle an, welches von Kidoh et al. mit 36- 105 HU definiert wurde [38]. Durch die Reduktion der Streuung

gleichen sich die Rekonstruktionen mittels SEMAR einem Bildeindruck an, der ohne Artefakte zu erwarten wäre. Objektiv war das Bildrauschen bei reiner AIDR ($63,00 \pm 48,80$ HU; IQR 42,50 HU) signifikant höher als bei SEMAR-Rekonstruktionen ($24,90 \pm 6,10$ HU; IQR 5,75 HU) ($p < 0,001$).

Die subjektive Bildqualität wurde in allen Strukturen nicht nur erhöht ($p < 0,001$), auch Metallartefakte konnten objektiv reduziert und das Bildrauschen signifikant verringert werden ($p < 0,001$) [31].

3.3. Rezidivdiagnostik von Kopf- Hals- Tumoren mittels Perfusions- CT

Um die Vergleichbarkeit der Kohorten mit und ohne Tumorrezidiv zu gewährleisten, wurden zunächst die Perfusionsdaten der Referenzgewebe analysiert. Die Perfusionswerte von Referenzgeweben bei Patienten mit und ohne Malignität unterscheiden sich nicht signifikant ($p > 0,05$). Entsprechend können die Perfusionsdaten miteinander verglichen werden (**Tabelle 1**) [23].

	Perfusionswerte (mean) \pm SD [ml/100g/min]	p-Wert
Referenzgewebe Rezidiv	14,58 \pm 2,21	0,06
Referenzgewebe post-therapeutisch	10,54 \pm 2,25	

Tabelle 1: Vergleich Referenzgewebe bei Rezidivpatienten vs. Referenzgewebe post-therapeutisch; Quelle: Troeltzsch et al. [23]

Es wurde gezeigt, dass Rezidive von Tumoren des Kopfes und Halses mittels Perfusions-CT von post-therapeutisch verändertem Gewebe unterschieden werden können. Die Perfusionswerte von Tumorrezidiven sind im Vergleich zu tumorfreiem, nachbehandeltem Gewebe an vergleichbaren Stellen signifikant erhöht ($p < 0,01$) (**Tabelle 2**) [23].

	Perfusionswerte (mean) ± SD [ml/100g/min]	p-Wert
Gewebe Rezidiv	35,51 ± 7,25	0,002
Gewebe post-therapeutisch	15,64 ± 6,91	

Tabelle 2: Vergleich Tumorrezidivgewebe vs. Gewebe post-therapeutisch gleicher Lokalisationen; Quelle: Troeltzsch et al. [23]

Zudem können Rezidive im Kopf-Hals-Bereich mittels PCT von gutartigem Referenzgewebe unterschieden werden. Die Perfusionswerte der Rezidivgewebe sind im Vergleich zu Werten der Referenzgewebe signifikant höher ($p < 0,05$) (**Tabelle 3**) [23].

	Perfusionswerte (mean) ± SD [ml/100g/min]	p-Wert
Gewebe Rezidiv	35,51 ± 7,25	0,013
Referenzgewebe Rezidiv	14,58 ± 2,21	

Tabelle 3: Vergleich Tumorrezidivgewebe vs. Referenzgewebe post-therapeutisch; Quelle: Troeltzsch et al. [23]

4. Diskussion

Im Rahmen der hier aufgeführten Arbeiten können folgende drei Schlussfolgerungen gezogen werden:

1. Mithilfe des FS-BERT-Algorithmus ist es möglich aus einer großen Textdatenbank gezielt Subgruppen zu identifizieren, hier am Beispiel von Thoraxröntgenbildern demonstriert [32]. Dieses Modell wurde angewandt, um Patienten mit Metallartefakten in CT-Untersuchungen des Kopf-, Halsbereiches zu selektieren.

2. Sowohl subjektiv, als auch objektiv kann mittels des SEMAR-Algorithmus eine signifikant bessere CT-Bildqualität durch die Minimierung von Metallartefakten erreicht werden [31].

3. Abschließend wurde gezeigt, dass Kopf-Hals-Tumorrezidive mittels der Perfusions-Computertomographie signifikant von benignem, wie auch von dem sie umgebenden, posttherapeutischem Gewebe unterschieden werden können [23].

Bezugnehmend auf die erste Publikation zum Thema BERT, wurde mit unserem FS-BERT ein in der Klinik bislang wenig bekanntes und noch nicht routinemäßig angewandtes Verfahren der Patientenselektion implementiert [32]. In dem mit 154 Patienten noch erfassbarem SEMAR-Patientenkollektiv und der Fragestellung nach Metallartefakten durch Zahnrestorationen mit eingeschränkter Beurteilbarkeit, hätte die Patientenselektion mit größerem Aufwand auch manuell durchgeführt werden können. Hier wird ein Pilotprojekt mit großem Potenzial präsentiert. Mittels FS-BERT können große Datenmengen, beispielsweise auch histopathologische und klinische Befunde durchsucht werden, um daraus Patienten nach komplexen Fragestellungen zu selektieren. Durch unseren ersten Anwendungsfall wurde dies an mehreren Millionen Befundberichten von Röntgenthoraxaufnahmen demonstriert. Praxisnah konnte das Projekt zur Patientenselektion im Rahmen der SEMAR-Studie bei CT-Untersuchungen ausgeweitet werden. Es sollte jedoch festgehalten werden, dass es für eine Selektion mittels BERT noch immer einer händischen, wenn auch zeitlich nur geringfügig aufwendigen, Annotation bedarf. Dies gilt es in Zukunft, zumindest teilweise, noch zu automatisieren. Jedoch müssen grundsätzlich alle Algorithmen zu irgendeinem Zeitpunkt angelernt und trainiert werden.

Zweitens wurde in dieser Arbeit dargelegt, dass sowohl subjektiv als auch objektiv die Qualität der CT-Bilder des Mundraumes und Oropharynx durch SEMAR von Patienten mit nicht herausnehmbarem Zahnersatz und/oder Implantaten deutlich verbessert wurde. Es wurden Strukturen demaskiert, die zuvor nicht identifiziert werden konnten. Zudem konnte das Bildrauschen signifikant reduziert und eine gesteigerte Homogenität der Bilder erreicht werden. Die allgemeine Anwendbarkeit von Metallartefaktreduzierungsalgorithmen in der CT wurde in vorangegangenen Studien demonstriert [27,28,30].

In dieser Studie zeigte sich SEMAR dem AIDR in vielen Bereichen deutlich überlegen [31]. Im Gegensatz zu anderen Techniken der Artefaktreduktion erfordert SEMAR keinen zusätzlichen Scanvorgang, der mit einer erhöhten Strahlenexposition für Patienten einhergehen würde. Es bedarf keiner Modifikation von Scanparametern und keiner aufwendigen zusätzlichen Schritte vor oder während des Scanvorgangs. Aufgrund vielversprechender Ergebnisse im Rahmen einer

internen Zwischenauswertung wurde SEMAR am Campus Benjamin Franklin der Charité noch während der Auswertung der Studie zum Standardprotokoll erklärt. Entsprechend kann empfohlen werden, dass SEMAR auch in anderen Kliniken ubiquitär für alle CT-Bildgebungen der Kopf- und Halsregion implementiert wird. Unserer Auffassung nach kann so die Tumordiagnostik weiter verbessert werden. Entsprechend der Leitlinie zum Mundhöhlenkarzinom sei bei ausgedehnten metallischen Restaurationen im Kopf-Hals-Bereich die MRT der CT vorzuziehen. Arbeitsgruppenintern gilt der Grundsatz, dass in diesem Zusammenhang jeder Fall individuell evaluiert werden sollte. Denn auch in der MRT sind ausgedehnte Metallartefakte zu erwarten [39,40]. Analog zu SEMAR werden zunehmend auch in der MRT-Bildgebung Algorithmen zur Metallartefaktreduzierung implementiert, so die Slice Encoding for Metal Artifact Correction (SEMAC). Die Überlegenheit einer der beiden Modalitäten, MRT oder CT, konnte in diesem Hintergrund noch nicht abschließend geklärt werden. Mittels SEMAR werden Metallartefakte aber höchst effektiv reduziert. Dieser Fragestellung sollten weiterführende Studien, beispielsweise unter Einbeziehung von SEMAR und SEMAC, nachgehen.

Als Limitation der Arbeit zur Metallartefaktreduzierung muss der Versuchsaufbau diskutiert werden. Für alle Betrachter war offensichtlich, ob SEMAR auf einem AIDR-Datensatz angewendet wurde. Entsprechend könnte dies die subjektive Bildanalyse und -bewertung verzerrt haben.

Nach der Auswertung von 54 Datensätzen zeigte sich eine deutliche Überlegenheit der Rekonstruktion mit SEMAR (3 vorher maskierte Raumforderungen wurden durch SEMAR klar offengelegt), sodass SEMAR zum klinikinternen Standard wurde. Aus ethischen Gründen war eine weitere alleinige Verwendung der AIDR Rekonstruktion nicht zu vertreten gewesen. Dies hatte methodisch jedoch wiederum den Nachteil, dass nicht bei allen 154 Patienten die Gesamtzahl der zusätzlich durch SEMAR demaskierten Läsionen ausgewertet werden konnte.

In Zusammenschau machen die Veröffentlichungen dieser Dissertation deutlich, dass die Computertomographie im Kontext der Tumor(rezidiv)diagnostik noch immer eine sehr effektive Bildgebungsmodalität darstellt. Grundsätzlich bietet die CT im Vergleich zur MRT einen vergleichsweise schnellen Scanvorgang und ist in Kliniken und Praxen meist besser verfügbar. Die Sensibilität und Spezifität zur Tumordiagnostik wird mit einer breiten Streuung angegeben. So wurde die Sensitivität der CT zur primären Kopf-Hals-Tumordetektion in einer Review von Palasz und Kollegen mit 42% - 82% aufgeführt, bei einer Spezifität von 82% - 100% [41]. Das Spektrum möglicher Anwendungen der CT erweitert sich zudem auf funktionelle Fragestellungen

durch spezielle Protokolle und Algorithmen, wie bei der Perfusions-CT beschrieben. Durch die Evaluation der Mikrozirkulation des Tumors lassen sich beispielsweise frühzeitig Rückschlüsse auf ein mögliches Therapieversagen der Radio- oder Chemotherapie ziehen. In ersten Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass höhere Perfusionswerte mit besserem Ansprechen auf Chemotherapeutika oder Radiatio assoziiert sind [42–44].

Zudem sollte nach Alternativen der konventionellen Bildgebung gesucht werden. Häufig stößt man in der klinischen Praxis auf das Problem, dass Tumore mit geringer Ausdehnung radiologisch nicht sicher detektiert werden können. Post-therapeutische Veränderungen der Gewebe wie Ödeme, Fibrosen, Entzündungen, Weichteilverdickungen, und in einigen Fällen auch Nekrosen, führen dazu, dass Tumore erschwert abzugrenzen sind. Die diagnostische Genauigkeit der MRT oder CT ist nach stattgefundener Radiatio, Operation und insbesondere nach einer Kombination beider, vermindert [45,46]. Aus diesem Grund stellt gerade die Rezidivdiagnostik eine vielversprechende Indikation der Perfusions-CT-Bildgebung dar. Wird diese mit dem Maximum-Slope-Algorithmus durchgeführt, kann sie einer breiten Masse zugänglich gemacht werden. Das Dual-Input-Maximum-Slope-Modell wird standardmäßig mit den meisten CT-Softwarepaketen geliefert und ist auf herstellerunabhängigen Bildgebungsplattformen (z.B. Visage Imaging, San Diego, USA) frei verkäuflich. Dies ist ein Vorteil gegenüber anderen, experimentellen Perfusionsmodellen wie dem Single-Input-Dual-Compartment-Modell, dem Patlak-Algorithmus, dem Dual-Input-One-Compartment-Modell und dem Single- und Dual-Input-Deconvolution-Modell.

Im Rahmen dieser Arbeit konnte mit einem Standard-Algorithmus gezeigt werden, dass Tumorrezidive nicht nur von gutartigem gesunden Gewebe, sondern insbesondere von post-therapeutisch verändertem Gewebe unterschieden werden können [23]. Im Vorfeld hatten bereits Studien von Kollegen dargelegt, dass primäre Kopf-Hals-Tumore grundsätzlich mittels der PCT zu detektieren sind [15,22,47]. Allerdings wurde die Rezidivdiagnostik in post-therapeutischem Gewebe bisher wenig beleuchtet [15,48].

Analysiert man sich diese Studien genauer, so untersuchten Jin und Kollegen Perfusionsparameter wie das Blutvolumen, den Blutfluss, die Permeabilitätsfläche sowie die mittlere Transitzeit lediglich bei Nasopharynxkarzinomen mit experimentellen, nicht kommerziell erhältlichen Modellen [48]. Gleichzeitig eruierten Bisdas et al. diese Fragestellung mit einem experimentell modifizierten, auf Deconvolution basierenden Algorithmus [15]. Es sollten ausgedehntere, homogene Untersuchungen mit einem größeren Patientenkollektiv initiiert werden. Besonders die diagnostische Leistungsfähigkeit der PCT zur Früherkennung rezidivierender Tumore nach Radiatio gilt es weiter zu evaluieren.

Grundsätzlich kann noch einmal festgehalten werden, dass im Gegensatz zu der MRT und PET-CT die PCT leichter verfügbar ist und es keiner Kontrastmittelgabe auf Gadoliniumbasis oder mittels Radionukliden bedarf.

Trotz vielversprechender Ergebnisse muss auf einige Einschränkungen Bezug genommen werden. Die Erstellung von Perfusionsbildern ist zeitaufwendig und einige Schritte müssen noch immer manuell durchgeführt werden. Zudem müssen die Patienten darüber aufgeklärt werden, dass die PCT aufgrund zusätzlicher Aufnahmen zu einer höheren Strahlenexposition führt. Um diese Exposition für den Patienten zu minimieren wird empfohlen die Scans mit niedriger Röhrenspannung durchzuführen (80-100 kV).

Technisch muss darauf hingewiesen werden, dass die ROIs zwar auf histopathologisch validierte Bereiche der Tumore gelegt wurden, es jedoch nicht ausgeschlossen werden konnte, dass Gefäße (mit entsprechend höheren Perfusionswerten) in den ROIs enthalten waren. Aus diesem Grund wurden jedoch nicht die Maximalwerte der Perfusion analysiert, sondern die mittleren Perfusionswerte, um so den Einfluss von Gefäßen zu minimieren.

5. Schlussfolgerung

Die computergestützte Auswertung der CT ermöglicht durch den gezielten Einsatz verfügbarer Hilfsmittel eine deutliche Verbesserung der Diagnostik von Kopf-Hals-Tumoren.

Die Selektion geeigneter Patienten für diese Studie erfolgte mittels eines in der Arbeitsgruppe entwickelten BERT (Bidirectional Encoder Representations from Transformers). Diese Art der Patientenselektion ist sehr effektiv und kann für die gezielte Auswahl von Befunden aus großen Datenbanken genutzt werden. Mittels des SEMAR-Algorithmus können bei ausgedehnten metallischen Zahnrestorationen, Metallartefakte deutlich reduziert werden.

Aufgrund der Hyperperfusion von gefäßreichem Tumorgewebe in brady- bzw. eutrophem, post-therapeutischem Gewebe, konnten Tumorrezidive mittels der Perfusions-CT detektiert werden. Besonders bei post-therapeutisch verändertem Gewebe stellte die PCT eine vielversprechende Alternative zu den Standardbildgebungen CT oder MRT dar.

6. Literaturverzeichnis

1. Koch-Institut R, Gesellschaft Der Epidemiologischen Krebsregister In Deutschland E.V. Krebs in Deutschland 2015/2016. 2019 [cited 2020 Oct 17]; Available from: <https://edoc.rki.de/handle/176904/6012>
2. Rivera C. Essentials of oral cancer. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015;8(9):11884–94.
3. van Monsjou HS, Balm AJM, van den Brekel MM, Wreesmann VB. Oropharyngeal squamous cell carcinoma: A unique disease on the rise? *Oral Oncol.* 2010 Nov;46(11):780–5.
4. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012: Globocan 2012. *Int J Cancer.* 2015 Mar 1;136(5):E359–86.
5. Langevin SM, Michaud DS, Eliot M, Peters ES, McClean MD, Kelsey KT. Regular dental visits are associated with earlier stage at diagnosis for oral and pharyngeal cancer. *Cancer Causes Control.* 2012 Nov;23(11):1821–9.
6. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms, Langversion 3.01 (Konsultationsfassung), 2019, AWMF Registernummer: 007/1000L <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mundhoehlenkarzinom/> (abgerufen am: 13.10.2020).
7. Pulte D, Brenner H. Changes in Survival in Head and Neck Cancers in the Late 20th and Early 21st Century: A Period Analysis. *The Oncologist.* 2010 Sep;15(9):994–1001.
8. Koyfman SA, Ismaila N, Crook D, D’Cruz A, Rodriguez CP, Sher DJ, Silbermins D, Sturgis EM, Tsue TT, Weiss J, Yom SS, Holsinger FC. Management of the Neck in Squamous Cell Carcinoma of the Oral Cavity and Oropharynx: ASCO Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2019 Jul 10;37(20):1753–74.
9. Lo Nigro C, Denaro N, Merlotti A, Merlano M. Head and neck cancer: improving outcomes with a multidisciplinary approach. *Cancer Manag Res.* 2017;9:363–71.
10. Argiris A, Harrington KJ, Tahara M, Schulten J, Chomette P, Ferreira Castro A, Licitra L. Evidence-Based Treatment Options in Recurrent and/or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *Front Oncol.* 2017 May 9;7:72.
11. Queiroz MA, Hüllner M, Kuhn F, Huber G, Meerwein C, Kollias S, von Schulthess G, Veit-Haibach P. PET/MRI and PET/CT in follow-up of head and neck cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging [Internet].* 2014 Feb 28 [cited 2020 Oct 17]; Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00259-014-2707-9>
12. Kuhn FP, Hullner M, Mader CE, Kastrinidis N, Huber GF, von Schulthess GK, Kollias S, Veit-Haibach P. Contrast-Enhanced PET/MR Imaging Versus Contrast-Enhanced PET/CT in Head and Neck Cancer: How Much MR Information Is Needed? *J Nucl Med.* 2014 Apr 1;55(4):551–8.
13. Frank JL, Garb JL, Kay S, McClish DK, Bethke KP, Lind DS, Mellis M, Slomka W, Sismanis A, Neifeld JP. Postoperative radiotherapy improves survival in squamous cell carcinoma of the hypopharynx. *Am J Surg.* 1994 Nov;168(5):476–80.
14. Brockstein B. Benefits of chemotherapy in head and neck cancer. *The Lancet.* 2000 Aug;356(9231):767.
15. Bisdas S, Medov L, Baghi M, Konstantinou GN, Wagenblast J, Thng CH, Vogl TJ, Koh TS. A comparison of tumour perfusion assessed by deconvolution-based analysis of dynamic contrast-enhanced CT and MR imaging in patients with squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract. *Eur Radiol.* 2008 Apr;18(4):843–50.

16. Emonts P, Bourgeois P, Lemort M, Flamen P. Functional imaging of head and neck cancers. *Curr Opin Oncol*. 2009 May;21(3):212–7.
17. Rumboldt Z, Al-Okaili R, Deveikis JP. Perfusion CT for head and neck tumors: pilot study. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2005 May;26(5):1178–85.
18. Miles KA, Lee T-Y, Goh V, Klotz E, Cuenod C, Bisdas S, Groves AM, Hayball MP, Alonzi R, Brunner T, Experimental Cancer Medicine Centre Imaging Network Group. Current status and guidelines for the assessment of tumour vascular support with dynamic contrast-enhanced computed tomography. *Eur Radiol*. 2012 Jul;22(7):1430–41.
19. Beer L, Polanec SH, Baltzer PAT, Schatzl G, Georg D, Schestak C, Dutschke A, Herrmann H, Mazal P, Brendel AK, Shariat SF, Ringl H, Helbich TH, Apfaltrer P. 4D perfusion CT of prostate cancer for image-guided radiotherapy planning: A proof of concept study. *PloS One*. 2019;14(12):e0225673.
20. Sun Z, Hu S, Li J, Wang T, Xie Z, Jin L. An application study of CT perfusion imaging in assessing metastatic involvement of perigastric lymph nodes in patients with T1 gastric cancer. *Br J Radiol*. 2020 Feb 1;93(1106):20190790.
21. Rana L, Sharma S, Sood S, Singh B, Gupta MK, Minhas RS, Jhobta A, Bhatia V, Venkat B. Volumetric CT perfusion assessment of treatment response in head and neck squamous cell carcinoma: Comparison of CT perfusion parameters before and after chemoradiation therapy. *Eur J Radiol Open*. 2015;2:46–54.
22. Trojanowska A, Trojanowski P, Drop A, Jargiełło T, Klatka J. Head and neck cancer: value of perfusion CT in depicting primary tumor spread. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res*. 2012 Feb;18(2):CR112-118.
23. Troeltzsch D, Niehues SM, Fluegge T, Neckel N, Heiland M, Hamm B, Shnayien S. The diagnostic performance of perfusion CT in the detection of local tumor recurrence in head and neck cancer. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2020;76(2):171–7.
24. Gong X-Y, Meyer E, Yu X-J, Sun J-H, Sheng L-P, Huang K-H, Wu R-Z. Clinical evaluation of the normalized metal artefact reduction algorithm caused by dental fillings in CT. *Dento Maxillo Facial Radiol*. 2013;42(4):20120105.
25. Weiß J, Schabel C, Bongers M, Raupach R, Clasen S, Notohamiprodjo M, Nikolaou K, Bamberg F. Impact of iterative metal artifact reduction on diagnostic image quality in patients with dental hardware. *Acta Radiol Stockh Swed* 1987. 2017 Mar;58(3):279–85.
26. Hargreaves BA, Worters PW, Pauly KB, Pauly JM, Koch KM, Gold GE. Metal-Induced Artifacts in MRI. *Am J Roentgenol*. 2011 Sep;197(3):547–55.
27. Hirata K, Utsunomiya D, Oda S, Kidoh M, Funama Y, Yuki H, Yoshida M, Yamashita Y. Added value of a single-energy projection-based metal-artifact reduction algorithm for the computed tomography evaluation of oral cavity cancers. *Jpn J Radiol*. 2015 Oct;33(10):650–6.
28. Yasaka K, Kamiya K, Irie R, Maeda E, Sato J, Ohtomo K. Metal artefact reduction for patients with metallic dental fillings in helical neck computed tomography: comparison of adaptive iterative dose reduction 3D (AIDR 3D), forward-projected model-based iterative reconstruction solution (FIRST) and AIDR 3D with single-energy metal artefact reduction (SEMAR). *Dentomaxillofacial Radiol*. 2016 Sep;45(7):20160114.
29. Funama Y, Taguchi K, Utsunomiya D, Oda S, Hirata K, Yuki H, Kidoh M, Hatemura M, Yamashita Y. A newly-developed metal artifact reduction algorithm improves the visibility of oral cavity lesions on 320-MDCT volume scans. *Phys Med*. 2015 Feb;31(1):66–71.
30. Sonoda A, Nitta N, Ushio N, Nagatani Y, Okumura N, Otani H, Murata K. Evaluation of the quality of CT images acquired with the single energy metal artifact reduction (SEMAR) algorithm in patients with hip and dental prostheses and aneurysm embolization coils. *Jpn J Radiol*. 2015 Nov;33(11):710–6.

31. Niehues SM, Vahldiek JL, Tröltzsch D, Hamm B, Shnayien S. Impact of Single-Energy Metal Artifact Reduction on CT image quality in patients with dental hardware. *Comput Biol Med.* 2018 Oct 19;103:161–6.
32. Bressemer KK, Adams LC, Gaudin RA, Tröltzsch D, Hamm B, Makowski MR, Schüle C-Y, Vahldiek JL, Niehues SM. Highly accurate classification of chest radiographic reports using a deep learning natural language model pretrained on 3.8 million text reports. *Bioinforma Oxf Engl.* 2020 Jul 23.
33. Goldberg Y. Assessing BERT’s Syntactic Abilities. ArXiv190105287 Cs [Internet]. 2019 Jan 16 [cited 2020 Oct 18]; Available from: <http://arxiv.org/abs/1901.05287>
34. Peters ME, Neumann M, Iyyer M, Gardner M, Clark C, Lee K, Zettlemoyer L. Deep contextualized word representations. ArXiv180205365 Cs [Internet]. 2018 Mar 22 [cited 2020 Oct 18]; Available from: <http://arxiv.org/abs/1802.05365>
35. Devlin J, Chang M-W, Lee K, Toutanova K. BERT: Pre-training of Deep Bidirectional Transformers for Language Understanding. ArXiv181004805 Cs [Internet]. 2019 May 24 [cited 2020 Oct 18]; Available from: <http://arxiv.org/abs/1810.04805>
36. Konstas AA, Goldmakher GV, Lee T-Y, Lev MH. Theoretic Basis and Technical Implementations of CT Perfusion in Acute Ischemic Stroke, Part 1: Theoretic Basis. *Am J Neuroradiol.* 2009 Apr;30(4):662–8.
37. Ruxton GD. The unequal variance t-test is an underused alternative to Student’s t-test and the Mann–Whitney U test. *Behav Ecol.* 2006 Jul 1;17(4):688–90.
38. Kidoh M, Nakaura T, Nakamura S, Tokuyasu S, Osakabe H, Harada K, Yamashita Y. Reduction of dental metallic artefacts in CT: Value of a newly developed algorithm for metal artefact reduction (O-MAR). *Clin Radiol.* 2014 Jan;69(1):e11–6.
39. Costa ALF, Appenzeller S, Yasuda C-L, Pereira FR, Zanardi VA, Cendes F. Artifacts in brain magnetic resonance imaging due to metallic dental objects. *Med Oral Patol Oral Cirurgia Bucal.* 2009 Jun 1;14(6):E278-282.
40. Cao Z, Chen L, Gong X. [Artifacts from dental metal alloys in magnetic resonance imaging]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2008 Jul 8;88(26):1855–8.
41. Pałasz P, Adamski Ł, Górska-Chrzastek M, Starzyńska A, Studniarek M. Contemporary Diagnostic Imaging of Oral Squamous Cell Carcinoma – A Review of Literature. *Pol J Radiol.* 2017 Apr 7;82:193–202.
42. Preda L, Calloni SF, Moscatelli MEM, Cossu Rocca M, Bellomi M. Role of CT Perfusion in Monitoring and Prediction of Response to Therapy of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *BioMed Res Int.* 2014;2014:1–8.
43. Zima A, Carlos R, Gandhi D, Case I, Teknos T, Mukherji SK. Can pretreatment CT perfusion predict response of advanced squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract treated with induction chemotherapy? *AJNR Am J Neuroradiol.* 2007 Feb;28(2):328–34.
44. Hermans R, Meijerink M, Van den Bogaert W, Rijnders A, Weltens C, Lambin P. Tumor perfusion rate determined noninvasively by dynamic computed tomography predicts outcome in head-and-neck cancer after radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003 Dec 1;57(5):1351–6.
45. Lell M, Baum U, Greess H, Nömayr A, Nkenke E, Koester M, Lenz M, Bautz W. Head and neck tumors: imaging recurrent tumor and post-therapeutic changes with CT and MRI. *Eur J Radiol.* 2000 Mar;33(3):239–47.
46. Glazer HS, Niemeyer JH, Balfe DM, Hayden RE, Emami B, Devineni VR, Levitt RG, Aronberg DJ, Ward MP, Lee JK. Neck neoplasms: MR imaging. Part II. Posttreatment evaluation. *Radiology.* 1986 Aug;160(2):349–54.
47. Razek AAKA, Tawfik AM, Elsorogy LGA, Soliman NY. Perfusion CT of head and neck cancer. *Eur J Radiol.* 2014 Mar;83(3):537–44.

48. Jin G, Su D, Liu L, Zhu X, Xie D, Zhao W. The Accuracy of Computed Tomographic Perfusion in Detecting Recurrent Nasopharyngeal Carcinoma After Radiation Therapy: J Comput Assist Tomogr. 2011 Jan;35(1):26–30.

7. Abkürzungsverzeichnis

AIDR	Adaptive Iterative Dose Reduction
AUC	Area under Receiver Operating Characteristic Curve
AUPRC	Area under Precision-Recall Curve
BERT	Bidirectional Encoder Representations from Transformers
CT	Computertomographie(n)
FS-BERT	From-Scratch Bidirectional Encoder Representations from Transformers
HU-Werte	Hounsfield-Einheiten
ICC	Intraclass Correlation Coefficient
kV	Kilovolt
mA	Milliampere
mGy	Milligray
MRT	Magnetresonanztomographie(n)
mSv	Millisievert
PCT	Perfusions-CT
PET-CT	Positronen-Emissions-Tomographie CT
PET-MRT	Positronen-Emissions-Tomographie MRT
p-wert	Wahrscheinlichkeitswert
R	Reader (Untersucher)
RNN	Recurrent Natural Networks
ROI	Region of Interest
SD	Standardabweichung
SEMAC	Slice Encoding for Metal Artifact Correction
SEMAR	Single Energy Metall Artefact Reduction

8. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Dr. Daniel Tröltzsch versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: *Einsatz computergestützter Verfahren zur Verbesserung der Tumor- und Rezidivdiagnostik bei Tumoren des Kopfes und Halses* 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 Erstbetreuer, 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

9. Anteilserklärungen an den erfolgten Publikationen

Dr. Daniel Tröltzsch hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1:

Keno K Bressemer, Lisa C Adams, Robert A Gaudin, **Daniel Tröltzsch**, Bernd Hamm, Marcus R Makowski, Chan-Yong Schüle, Janis L Vahldiek, Stefan M Niehues

Highly accurate classification of chest radiographic reports using a deep learning natural language model pretrained on 3.8 million text reports

Bioinformatics. 2020 Jul 23;btaa668.

Impact-Factor: 5,610 (2019)

- Literaturrecherche mit Weiterentwicklung der Subfragestellungen und Hypothesen sowie Selektion von GER-BERT, MULTI-BERT und RAD-BERT als Vergleichsmodelle zu unserem FS-BERT
- Organisation von PC-Systemen für die Label-Software in domo am Campus Benjamin Franklin der Charité- Universitätsmedizin Berlin
- Annotation der über 7000 Texte zu pathologischen Befunden wie Stauung, Konsolidierung, Erguss und Pneumothorax sowie medizinische Geräte wie zentralvenöser Katheter, Magensonde, Thoraxdrainage, Tubus/Trachealkanüle und fehlplatziertes medizinisches Gerät
- Unterstützung bei der Auswertung und Analyse der Ergebnisse welche in Tabelle 1 widergegeben sind
- Diskussion der Ergebnisse aus Tabelle 1 und 2 sowie Einbetten dieser in die Literatur
- Unterstützung beim Verfassen des Manuskriptes
- Vorschlag des Journals
- Korrektur des Manuskriptes in der ersten Version
- Korrektur des Manuskriptes bei umfassender Revisionsanfrage durch das Journal (14 Seiten Point-by-point-response)
- Anpassung des Manuskriptes an die Vorgaben des Journals
- finale Freigabe der Arbeit

Publikation 2:

Niehues SM, Vahldiek JL, Tröltzsch D, Hamm B, Shnayien S.

Impact of Single-Energy Metal Artifact Reduction on CT image quality in patients with dental hardware.

Comput Biol Med. 2018 Oct 19;103:161-166. doi: 10.1016/j.combiomed.2018.10.023. **Impact-Factor: 2,115 (2017)**

- Labelling und Identifikation folgender Befunde für den FS-BERT: Metallartefakt, Zahnrestauration, Implantat, Krone, Brücke, eingeschränkte Beurteilbarkeit
- Selektion der Studienpatienten über CTs mit Metallartefakten mittels FS-BERT
- Händische Selektion aller vorgeschlagenen CTs und Reevaluation der Studienpatienten um sicherzustellen, dass folgende zu bewertenden Regionen miterfasst sind: Mundboden, Bereich der Glandula sublingualis, lymphatischer Rachenring
- Erarbeitung einer Übersicht verschiedener möglicher methodischer Ansätze der subjektiven und objektiven Bildevaluation in der CT (u.a. Größe der ROIs, Auswertung Mean- vs. Max-Werte, mehrere ROIs verschiedener Untersucher vs. eine ROI pro Lokalisation)
- Akquisition, Katalogisierung und Auswertung der klinischen Daten händisch aus SAP
- Evaluation und Rating der Bildqualität verschiedener anatomischer Bereiche als einer der Untersucher
- Unterstützung bei der Auswertung der Ergebnisse (Tabelle 1, Tabelle 2, Tabelle 3)
- Diskussion der Ergebnisse in klinischem Kontext
- Erstellen der Abbildung 1, Abbildung 2 und Abbildung 3
- Unterstützung beim Schreiben und Korrektur des Manuskriptes
- Finale Freigabe der Arbeit

Publikation 3:

Troeltzsch D, Niehues SM, Fluegge T, Neckel N, Heiland M, Hamm B, Shnayien S
The diagnostic performance of perfusion CT in the detection of local tumor recurrence in head and neck cancer

Clin Hemorheol Microcirc.. 2020;76(2):171-177. doi: 10.3233/CH-209209.

Impact-Factor: 1,741 (2019)

- Patientenselektion (Patienten mit hochgradigem Rezidivverdacht und Verlaufskontrollpatienten) aus dem klinischen Alltag der MKG am Campus Benjamin Franklin (CBF) und Weiterleitung an die Kollegen der Radiologie am CBF, Datenakquisition
- Händische Erhebung aller klinischen und histo-pathologischen Daten über Ambulanzakten und SAP-Einträge der Charité zur Korrelation mit den Bilddatensätzen (Tabelle 1, Abbildung 1)
- Erstellen und Auswerten von regions of interests (ROIs), welche jeweils bei allen Studienpatienten auf Tumorrezidiv- bzw. Normalgewebe, Referenzgewebe sowie auf das zuführende Gefäß platziert wurden
- Händische Kalkulation der Perfusionsdaten am Forschungs-PC der Firma Canon in den Räumen der Radiologie, CBF
- Strukturierte Datenerhebung aller Perfusionsdaten, welche folgend mit den klinischen Patientendaten korreliert wurden
- Visualisierung der Perfusionsmaps, Speicherung und Archivierung der Fälle
- Statistische Auswertung der Ergebnisdaten und anschließende Analyse und Interpretation der Ergebnisse (Tabelle 2, Tabelle 3, Tabelle 4)
- Erstellen der Abbildungen 1 und 2 sowie Tabellen 1, 2, 3 und 4 anhand der generierten Daten
- Schreiben des kompletten Manuskriptes
- Selektion passender CT-Bilder für die Publikation und Dissertation wobei exemplarisch Abbildung 2 aufgeführt ist
- Freigabe der eingereichten Version des Manuskriptes
- Überarbeitung und Schreiben des Manuskriptes zur Revision entsprechend den Anmerkungen des Journals als Grundlage zur Veröffentlichung
- Finale Freigabe des endgültigen Manuskriptes

Unterschrift, Datum und Stempel des erstbetreuenden Hochschullehrers/in

Unterschrift des Doktoranden

10. Publikationen

10.1. Publikation 1

Keno K Bressen, Lisa C Adams, Robert A Gaudin, **Daniel Tröltzsch**, Bernd Hamm, Marcus R Makowski, Chan-Yong Schüle, Janis L Vahldiek, Stefan M Niehues

Highly accurate classification of chest radiographic reports using a deep learning natural language model pretrained on 3.8 million text reports

Bioinformatics. 2020 Jul 23;btaa668.

DOI: [10.1093/bioinformatics/btaa668](https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btaa668)

10.2. Publikation 2

Niehues SM, Vahldiek JL, **Tröltzsch D**, Hamm B, Shnayien S.

Impact of Single-Energy Metal Artifact Reduction on CT image quality in patients with dental hardware.

Comput Biol Med. 2018 Oct 19;103:161-166.

DOI: [10.1016/j.compbimed.2018.10.023](https://doi.org/10.1016/j.compbimed.2018.10.023)

10.3. Publikation 3

Troeltsch D, Niehues SM, Fluegge T, Neckel N, Heiland M, Hamm B, Shnayien S
The diagnostic performance of perfusion CT in the detection of local tumor recurrence in
head and neck cancer

Clin Hemorheol Microcirc.. 2020;76(2):171-177.

DOI: 10.3233/CH-209209

11. Lebenslauf

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

12. Komplette Publikationsliste

Diagnostic performance of dynamic volume perfusion CT for differentiation of head and neck cancer from healthy tissue and post-therapeutic changes.

Troeltzsch D, Shnayien S, Gaudin R, Bressemer K, Kreutzer K, Heiland M, Hamm B, Niehues S. Clin Hemorheol Microcirc. 2021 Jan 30. doi: 10.3233/CH-200919. Online ahead of print. PMID: 33554889

The diagnostic performance of perfusion CT in the detection of local tumor recurrence in head and neck cancer.

Troeltzsch D, Niehues SM, Fluegge T, Neckel N, Heiland M, Hamm B, Shnayien S. Clin Hemorheol Microcirc. 2020;76(2):171-177. doi: 10.3233/CH-209209. PMID: 32925013

Highly accurate classification of chest radiographic reports using a deep learning natural language model pretrained on 3.8 million text reports.

Bressemer KK, Adams LC, Gaudin RA, Tröltzsch D, Hamm B, Makowski MR, Schüle CY, Vahldiek JL, Niehues SM. Bioinformatics. 2020 Jul 23;btaa668. doi: 10.1093/bioinformatics/btaa668. Online ahead of print. PMID: 32702106

Rediscussing the Role of Traditional Risk Factors in Young Adults With Oral Squamous Cell Carcinoma.

Neckel N, Michael M, Troeltzsch D, Wüster J, Koerdts S, Doll C, Jöhrens K, Neumann K, Heiland M, Raguse JD. Anticancer Res. 2020 Dec;40(12):6987-6995. doi: 10.21873/anticancer.14723. PMID: 33288593

Mast cells are critical for controlling the bacterial burden and the healing of infected wounds.

Zimmermann C, Troeltzsch D, Giménez-Rivera VA, Galli SJ, Metz M, Maurer M, Siebenhaar F. Proc Natl Acad Sci U S A. 2019 Oct 8;116(41):20500-20504. doi: 10.1073/pnas.1908816116. Epub 2019 Sep 23. PMID: 31548430

Impact of Single-Energy Metal Artifact Reduction on CT image quality in patients with dental hardware.

Niehues SM, Vahldiek JL, Tröltzsch D, Hamm B, Shnayien S. Comput Biol Med. 2018 Dec 1;103:161-166. doi: 10.1016/j.compbiomed.2018.10.023. Epub 2018 Oct 19. PMID: 30384174

13. Danksagung

Mein herzlichster Dank gilt Prof. Dr. Dr. Niehues, stellvertretender Klinikdirektor der Radiologie Charité- Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, der mich in jeder einzelnen Phase meiner Promotion mit großem Engagement unterstützte. Seiner Geduld (egal wo auf der Welt ich gerade steckte), gepaart mit seiner Beharrlichkeit und enormen fachlichen Kompetenz ist der erfolgreiche Abschluss dieser Arbeit zu verdanken.

Danken und erinnern möchte ich außerdem meinem ehemaligen Oberarzt Dr. Dr. Thomas Plath (17.05.1961 - 26.07.2016). Erst durch ihn wurde mir die Möglichkeit gegeben diese Promotion zu realisieren. Noch immer erschüttert mich sein Mord, den viele von uns miterlebten, zutiefst und löst größtes Mitgefühl für seine Familie in mir aus. Der Gedanke an Thomas bestärkt mich jedoch täglich darin das Leben zu genießen und zu schätzen. Es kann schneller vorbei sein als man denkt. Thomas, wir werden Dich nicht vergessen!

Des Weiteren danke ich natürlich meinem Chef Prof. Dr. Dr. Heiland sowie meinen 4 Oberärzten/-innen Dr. Dr. Kreuzer, Dr. Dr. Doll, PD Dr. Dr. Rendenbach und Prof. Dr. Flügge für all Ihre Unterstützung. Diese wird mir nicht nur im Rahmen meiner Forschungstätigkeit zuteil, sondern ebenso in meiner chirurgischen Ausbildung. Ich schätze das entspannte Klima innerhalb der Klinik sehr, bei gleichzeitig extrem hohem fachlichen und operativen Niveau.

Mein Dank gilt zudem all meinen Kollegen/-innen der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie sowie den Kollegen/-innen der Radiologie. Ohne die tolle Zusammenarbeit wäre ich nicht da, wo ich jetzt bin. Extra erwähnen und danken möchte ich Keno und Seyd für die grandiose Unterstützung bei diesem Forschungsprojekt.

Abschließend und ganz besonders möchte ich mich bei meiner Familie bedanken. Zum einen explizit bei meinem Vater für die mathematisch- fachliche Beratung, zum anderen bei meiner Ehefrau Louise (oh je klingt das erwachsen). Nicht nur haben wir den tollsten Sohn der Welt, auch bist du unglaublich geduldig (wenn es zum Beispiel wieder mal 22Uhr wird), tolerierst meine rastlose Art und unterstützt mich bei all meinen Vorhaben und Ideen. DANKE!