

Aus der Klinik für Radiologie und Neuroradiologie

(Direktor: Prof. Dr. O. Jansen)

im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Vollautomatische Gehirnvolumensegmentierung auf Grundlage T1-gewichteter MRT-Bilder mithilfe tiefer neuronaler Faltungsnetze

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

Kirsten Thünemann

aus Oldenburg (Oldb)

Kiel, 2019

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Christian Riedel

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Walter Maetzler

Tag der mündlichen Prüfung: 09.09.2021

Zum Druck genehmigt: Kiel, den 18.06.2021

gez.: Prof. Dr. rer. nat. Jan-Bernd Hövener
(Vorsitzender der Prüfungskommission)

Inhaltsverzeichnis

	Glossarium	III
1	Einleitung	1
2	Grundlagen	6
2.1	Grundlagen der neuroradiologischen Diagnostik	6
2.1.1	Bildgebung des zentralen Nervensystems	6
2.1.2	Konventionelle Befundungsstrategien in der Neuroradiologie	6
2.2	Automatische Bildanalyse mit tiefen neuronalen Netzen	8
2.2.1	Grundlagen von tiefen neuronalen Netzen	8
2.2.2	Bildanalyse mit tiefen neuronalen Netzen	14
2.2.3	Möglichkeiten der Optimierung der Netzwerkarchitektur	17
2.2.4	Automatische Bildsegmentierung: konventionell und mit tiefen neuronalen Netzen	18
3	Material und Methoden	20
3.1	Datenerhebung	20
3.2	Automatisierte Segmentierung der MRT-Datensätze	22
3.3	Erzeugung eines Lernalgorithmus	22
3.4	Training der neuronalen Netze	24
3.5	Anwendung der neuronalen Netze	26

4	Ergebnisse	28
4.1	Datenerhebung	28
4.2	Vorbereitung der Datenauswertung	32
4.3	Automatisierte Segmentierung der MRT-Datensätze	32
4.4	Training der neuronalen Netze	33
4.5	Anwendung der neuronalen Netze	34
5	Diskussion	38
5.1	Bedeutung der Arbeit	38
5.2	Bewertung der Ergebnisse	39
5.3	Bewertung der Methodik	41
5.4	Kontext in der aktuellen Studienlage	42
5.5	Limitationen der Arbeit	43
5.6	Ausblick	44
6	Zusammenfassung	47

Glossarium

backpropagation – Methode zur Strukturadaption eines neuronalen Netzwerks zugunsten einer korrekteren Ausgabe des Netzes. Die Adjustierung erfolgt von den hinteren Schichten zur vordersten gehend

batch – zu Dt. „Kleinserie“. Kleine Zusammenstellung von MRT-Datensätzen

batch normalization – Verfahren innerhalb einer Netzwerkstruktur zur schnelleren Verarbeitung der Dateneingaben

cluster – zu Dt. Rechnerverbund. Verschaltung mehrerer Hardwareeinheiten

CNN – Abk. „Convolutional Neuronal Network“. Zu Dt. „Faltendes neuronales Netzwerk“. Eine auf die Bildverarbeitung spezialisierte Unterart eines neuronalen Netzwerkes

convolutional layer – zu Dt. „faltende Schicht“. Definierende Schicht eines faltenden neuronalen Netzes. Verarbeitet Dateneingaben

deep learning – zu Dt. „tiefes Lernen“. Training eines neuronalen Netzes, welches über versteckte Schichten verfügt

deep neuronal network – zu Dt. „tiefes neuronales Netzwerk“. Beschreibt ein neuronales Netzwerk mit mehr als zwei Schichten, sodass es „tief“ wird, da zwischen Eingabe- und Ausgabeschicht weitere Schichten liegen

DICOM - Digital Imaging and Communications in Medicine. Weltweit akzeptierter Standard zum Austausch von Informationen auf Bildern

dropout – Verfahren innerhalb einer Netzwerkstruktur zur Vermeidung von Überanpassung durch Deaktivierung einiger Neuronen in bestimmten Schichten des Netzes

feature – zu Dt. „Merkmal“. Merkmal in einer Dateneingabe, z.B. Detail in einem Bilddatensatz

feature map – zu Dt. „Merkmalskarte“. Ausgabe einer Schicht nach Verarbeitung eines Bilddatensatzes durch Filterkerne

forward propagation – zu Dt. „vorwärts gerichtete Weitergabe“. Vorgang, bei dem Eingaben die Schichten eines Netzes von vorne nach hinten durchlaufen und eine Ausgabe erzeugen

fully connected layer – zu Dt. „vollständig verbundene Schicht“. Bestimmte Art einer Schicht in einem neuronalen Netzwerk, in dem jedes Neuron mit jedem Neuron der folgenden Schicht verbunden ist

GPU – Abk. „graphics processing unit“. Zu Dt. „Grafikprozessor“

hidden layer – zu Dt. „versteckte Schicht“. Jede Schicht eines neuronalen Netzwerks zwischen der Eingabe- und Ausgabeschicht

input – zu Dt. „Eingabe“. Jede Form von Daten, die durch ein Neuron oder ein ganzes neuronales Netz verarbeitet wird

kernel – zu Dt. „Filterkern“. Verfahren zur Verarbeitung von Daten in faltenden Schichten eines Netzwerks. Ein Filterkern bearbeitet Dateneingaben, bevor sie in die Aktivierungsfunktion eines Neurons eingehen

label – zu Dt. „Ausgabekategorie“. Die letzte Schicht eines neuronalen Netzwerks ordnet die Eingaben einer Ausgabekategorie im Sinne eines Ergebnisses zu

labeled training data – Trainingsdatensätze, deren ideale Ausgaben bekannt sind. Dienen dem Training einer Netzstruktur

layer – zu Dt. „Schicht“. Organisationseinheit eines neuronalen Netzwerks. Verbund aus Neuronen

max pooling – Verfahren innerhalb einer Netzwerkstruktur zur schnelleren Verarbeitung der Dateneingaben und besseren Ergebnissen bei unbekanntem Eingaben

MPR – Abk. „Multiplanare Reformatierung“. Ermöglicht die Erstellung dreidimensionaler Volumenbilddatensätze aus 2D-Bilddaten und somit Erstellung zusätzlicher Schichtrichtungen

output – zu Dt. „Ausgabe“. Ergebnis der Verarbeitung jeglicher Form von Daten durch ein Neuron oder auch durch ein ganzes neuronales Netz

overfitting – zu Dt. „Überanpassung“. Unerwünscht genaue Adaptation einer Netzwerkstruktur an die Trainingsdatensätze. Führt bei neuen, unbekanntem Eingaben zu schlechten Ergebnissen

Partialvolumeneffekt - inhärente, methodisch bedingte Ungenauigkeit bei der Erstellung von Tomografien. Nähert sich die Dicke einer Struktur der Schichtdicke der MRT, gelingt es unter Umständen nicht, das Objekt in seinem vollen Ausmaß abzubilden, da es nur noch anteilig in den Schnittbildern erfasst ist

Relu – Abk. „Rectified Linear Unit“. Häufig verwendete Art einer Aktivierungsfunktion eines Neurons

supervised training – Trainingsform eines Netzes, bei der Trainingsdatensätze mit bereits bekannten idealen Ausgaben zum Lernen verwendet werden

threshold – zu Dt. „Schwellenwert“. Grenzwert, bei dessen Unterschreitung das Training eines neuronalen Netzes beendet wird, da ausreichende Ergebnisqualität vorliegt

unit – zu Dt. „Einheit“. Wird auch als Neuron bezeichnet. Kleinste Einheit einer Schicht eines neuronalen Netzwerks

1 Einleitung

Einführung in die Thematik

Künstliche Intelligenz hat zunehmenden Einzug in unser alltägliches Leben erhalten. Maschinelle Textübersetzung mit Google, Gesichtserkennung auf Fotos, Spracherkennung und -steuerung mit Siri, sogar die Steuerung selbstfahrender Kraftfahrzeuge - dies sind nur einige Beispiele nutzerbasierter Anwendungen, welche sich u.a. der Technik von neuronalen Faltungsnetzen („Deep Neural Networks“, DNNs) bedienen. Diese Software ist mithilfe maschinellen Lernens in der Lage, komplexe Gesetzmäßigkeiten in Texten, Bildern, Sprache, selbst ganzen Situationsabläufe (wie beim Autofahren) zu erlernen und in der Realität angemessen anzuwenden.

Auch im medizinischen Bereich wird an der Entwicklung von DNNs gearbeitet, welche die Ärzte zukünftig im Arbeitsalltag unterstützen könnten. Aktuelle Studien beschäftigen sich unter anderem mit Hautkrebserkennung bei verdächtigen Effloreszenzen (1), Detektion von Herz-Kreislaufkrankungen (2) oder der Brustkrebserkennung bei der Mammographie (3).

Eine Variante eines DNNs, die speziell für die Bildverarbeitung geeignet zu sein scheint, ist das sogenannte „Convolutional Neural Network“ (CNN). Die Vorzüge dieser CNNs könnten in Zukunft auch in der Neuroradiologie im Rahmen der Befunderhebung zu erheblichen Vereinfachungen führen.

In der diagnostischen Radiologie werden mit zunehmender Verfügbarkeit moderner MRT-Schnittbilddiagnostik in kürzerer Zeit immer größere Mengen anatomischer Bildinformationen erzeugt. Diese Bilddaten sind primär unstrukturiert. Das bedeutet, einzelne Organe, Organsysteme oder Pathologien sind nicht an einer definierten Position im Bilddatensatz aufzufinden. Sollen diese im Rahmen der Befunderhebung beschrieben werden, geschieht dies aktuell in Form eines Diktats, dessen Struktur von der individuellen Befundungsstrategie des Arztes abhängt.

Auf dem Weg zu einer systematischen und strukturierten Befundung ist diese Vorgehensweise jedoch weniger geeignet, da Befundtexte in Prosaform statistisch nicht verwertbar sind. Daher ist Grundvoraussetzung einer zukünftigen strukturierten Befundung die Erstellung eines bildpunktbasiernten Koordinatensystems, in dem das Bild ausreichend fein und eindeutig unterteilt ist, um Pathologien den Bildpositionen zuordnen zu können.

Die Erstellung eines bildbasierten Koordinatensystems setzt eine individuelle Segmentierung der Schnittbilder voraus, wobei die Bilddatensätze partitioniert und anatomischen Arealen zugeordnet werden müssen. Dieser Vorgang ist ein Schlüsselschritt der modernen Bildverarbeitung in der Neuroradiologie (4).

Eine Umsetzung eines solchen anatomischen Koordinatensystems sollte idealerweise in einer Körperregion initiiert werden, die eine eindeutige anatomische Struktur aufweist, wenig interindividuelle Variabilität und nach Möglichkeit keine zeitliche Veränderung zeigt (wie z.B. Herzschlag, Atem- oder Muskelbewegung). Daher eignet sich das zentrale Nervensystem besonders für den Einstieg in die automatisierte Definition anatomischer Atlanten.

Es wurden bereits verschiedene Programme entwickelt, die eine hochauflösende Segmentierung des Gehirns in drei Dimensionen ermöglichen. Am häufigsten wird hierfür aktuell die frei verfügbare Forschungssoftware „FreeSurfer“¹ verwendet. FreeSurfer ist in der Lage, Hirnstrukturareale zu identifizieren und einem definierten anatomischen Areal zuzuordnen. Hierbei beachtet es interindividuelle Gehirnvariabilität durch die Errechnung von jeweils spezifischen kortikalen und subkortikalen Maßen, die der Erstellung eines individuellen Koordinatensystem dienen (5). Die Software verfügt somit über einen subjektspezifischen Algorithmus zur Segmentierung des menschlichen Gehirns (5).

Allerdings benötigt FreeSurfer pro MRT-Bilddatensatz eine Arbeitsdauer von ungefähr 8 Stunden, was nicht ohne weiteres mit dem klinischen Alltag zu vereinbaren ist. Hinzu kommt ein hoher Rechenleistungsbedarf, der nur von Großrechnern bewältigt werden kann.

Eine Alternative zu FreeSurfer bietet die Software „FSL“ (FMRIB software library, Centre for Functional MRI of the Brain, Oxford, UK)². Sie verfügt über „FAST“ (ein Algorithmus basierend auf dem Satz der bedingten Wahrscheinlichkeiten nach Bayes) zur Identifizierung der Oberflächen verschiedener tiefer Hirnnervenkerne (4). Die Darstellung dieser Strukturen erfolgt in Form von Oberflächennetzen, welche im Nachgang weiterverarbeitet werden können. Vorteilhaft ist die kurze und effiziente Arbeitsdauer von ungefähr 25 Minuten. Nachteilig ist jedoch, dass FSL in weniger anatomische Regionen segmentiert als FreeSurfer. Die Segmentierung obliegt zudem einer gewissen Ungenauigkeit, da es auf der Basis von zeitaufwendigen, manuellen und somit auch subjektiven Segmentierungen arbeitet.

¹ frei verfügbar unter: <http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki/DownloadAndInstall>

² frei verfügbar unter: <http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl>

Neben FreeSurfer und FSL existiert mittlerweile eine Vielzahl automatisierter Software zum Segmentieren des menschlichen Gehirns, wie „TOADS-CRUISE brain segmentation tool“ (John Hopkins University, Baltimore, MD, USA; www.nitrc.org/toads-cruise), „3D Slicer“ (www.slicer.org) (6) und „Insight Segmentation and Registration Toolkit“ (ITK) (National Library of Medicine, (www.itk.org)).

Eine interessante, neue Entwicklung der automatisierten Bilddatensegmentierung sind die Convolutional Neuronal Networks. Sie bedienen sich des intelligenten, künstlichen Lernens und können so erstaunliche Erfolge in vielfältigen Anwendungsgebieten, wie Sprach-, Gesichts- oder Strukturerkennung erzielen. Letzteres strebt zumeist eine Segmentierung des menschlichen Gehirns auf Basis von Referenz-MRTs an, welche keinen pathologischen Befund aufweisen. Die hierzu vorliegenden Studien verwenden vor allem T1-gewichtete Bilddatensätze aus verschiedenen, frei verfügbaren Datenbanken als Grundlage des Training neu konstruierter CNNs (7). Sie benutzen dabei als statistisches Maß hauptsächlich den Dice - Score zur Evaluierung der Segmentierungsgenauigkeit. Der gemittelte Dice-Score („Mean DSC“) vergleicht hierbei die gemittelte Übereinstimmung der Ergebnisse neu entwickelter Software mit einem Goldstandard, z.B. FreeSurfer und dient somit als Ähnlichkeitsmaß. Der Wert 1,0 bzw. 100 entspricht dabei einer exakten Übereinstimmung.

Die aktuelle Studienlage legt nahe, dass die Vorzüge des künstlichen tiefen Lernens für die Hirnvolumensegmentierung genutzt werden könnten.

Brebisson et al. verwendete die MRT-Bilddatenbank „MICCAI 2012“, welche über insgesamt 35 MRT-Datensätze zum Training und Testen des CNNs verfügt (8). Basierend auf diesen Ausgangsdaten trainierten die Autoren das Netz auf die Segmentierung von (hierzu vergleichsweise vielen) 134 verschiedenen Gehirnstrukturen. Die Ergebnisse zeigten eine Segmentierungsgenauigkeit, die zwar im Sinne des künstlichen Netzes bemerkenswert, jedoch im klinischen Alltag nicht akzeptabel war (Mean DSC 72,5).

Unterdessen belegte Metha et al., dass Design und Aufbau des neuronalen Netzes von herausragender Bedeutung für die Segmentierungsgenauigkeit sind (9). Datenbank und Anzahl der Segmentierungsklassen unterschieden sich nicht von Brebisson et al., trotzdem erzielten sie ein genaueres Ergebnis (Anstieg des Dice-Scores um 1,8).

In einem weiteren Versuch trainierten die Autoren erneut ein CNN mit nur 18 Bilddatensätzen aus der kleineren Datenbank „IBSR18“. Bei einer hohen Anzahl von 32 Segmentierungsklassen gelangten sie mit einer Genauigkeit von 84,4 Mean DSC zu einem erstaunlich guten Ergebnis.

Wachinger et al. belegte unterdessen, dass die Anzahl der Segmentierungsklassen ebenfalls großen Einfluss auf die Segmentierungsgenauigkeit hat (10). Unter Verwendung der gleichen Datenbank wie Brebisson et al. erzielten sie eins der besten Ergebnisse mit einem 90,6 Mean DSC. Dabei zahlte es sich aus, dass die Autoren auf nur 25 anstatt den vorherigen 134 Segmentierungsklassen trainierten.

Deutlich mehr Datensätze hingegen akquirierte Milletari et al., indem 55 MRT-Datensätze aus dem klinischen Alltag gesammelt wurden (11). Es handelte es sich hierbei jedoch nicht um T1-gewichtete Bilddatensätze, sondern die QSM-Modalität, eine spezielle Sequenz zur quantitativen Kartierung der Magnetisierbarkeit dargestellter Strukturen.

Eine der größten Bilddatenbanken („ABIDE“) mit 1112 MRTs nutzte Dolz et al. (12). Die Autoren ließen das Netzwerk dabei allerdings nur 4 Hirnareale segmentieren, dies jedoch mit großem Erfolg (Mean DSC 90).

Die grundlegende Eignung von Convolutional Neuronal Networks ist nach aktueller Studienlage somit annehmbar. Jedoch weisen die Studien einige Limitationen auf, welche die optimale Nutzung der CNNs zur Gehirnvolumensegmentierung verhindern.

Hier sei zuerst darauf hingewiesen, dass die vorliegenden Studien mehrheitlich konstruierte Datenbanken nutzen. Es ist folglich unklar, wie präzise ein Netz MRTs aus Datenbanken basierend auf dem klinischen Alltag segmentiert.

Zweitens wurden oft nur kleinere Bilddatensammlungen verwendet, da die eigene Aufstellung einer großen, klinischen Bilddatenbank sehr aufwendig ist. So ist jedoch nicht gesichert, dass ein neu erstelltes CNN hinreichend viel Abstraktionsfähigkeit bezüglich seiner Segmentierung erlangen kann. Diese ist jedoch essentiell, wenn die Software im klinischen Alltag mit einer Vielzahl verschiedener Gehirn-MRTs konfrontiert wird. Die Morphologie dieser Bildgebungen - selbst, wenn sie keine Pathologien aufweisen - unterscheidet sich hinsichtlich kleiner, anatomischer Strukturveränderungen. Dies sollte jedoch nicht zu einem ungenaueren Segmentierungsergebnis führen, weshalb es wichtig ist, eine ausreichend große Datenbank zum Training des neuronalen Netzes zu verwenden.

Drittens lässt sich in Bezug auf die Einsetzbarkeit im klinischen Alltag feststellen, dass hoch spezialisierte CNNs, welche auf die Segmentierung einiger wenige Hirnareale fokussiert sind, für die globale Gehirnvolumensegmentierung wenig praktikabel erscheinen.

Diese Arbeit untersucht daher Konstruktions- und Trainingsmöglichkeiten eines Convolutional Neuronal Network zur vollautomatisierten, sowie vollumfänglichen

Hirnvolumensegmentierung anhand von MRT-Bildern. Hierbei wird besonderer Wert auf die Verbesserung der klinischen Anwendbarkeit durch Steigerung der Segmentierungsgenauigkeit und Verkürzung der Analysedauer gelegt.

Zusätzlich wird die Zusammenstellung einer umfassenden, klinikeigenen Bilddatenbank thematisiert, welche die Grundlage für ein erfolgreiches Training des CNNs zur Segmentierung von menschlichen Gehirnstrukturen darstellen soll.

Aus den oben genannten Beobachtungen ergeben sich die Anforderungen an das zu erstellende Convolutional Neuronal Network. Das CNN soll hinsichtlich seiner Struktur so konstruiert werden, dass die derzeitig erreichte, im klinischen Alltag jedoch noch nicht ausreichende Genauigkeit der Gehirnvolumensegmentierung optimiert wird. Das Training der neuen Software wird daher auf Grundlage einer eigens im Rahmen dieser Arbeit zu erstellenden Bilddatenbank erfolgen. Diese Datenbank soll sich dabei durch Altersheterogenität, hohe Datenqualität, sowie eine große Anzahl an Datensätzen ohne Pathologien auszeichnen. Zur Überprüfung der Segmentierungsgenauigkeit werden die erreichten Ergebnisse mit den korrespondierenden Segmentierungen der Referenzsoftware FreeSurfer verglichen.

2 Grundlagen

2.1 Grundlagen der neuroradiologischen Diagnostik

2.1.1 Bildgebung des zentralen Nervensystems

Die neuroradiologische Bildgebung des zentralen Nervensystems umfasst die Darstellung von menschlichem Gehirn und Rückenmark, sowie der umliegenden Strukturen. Zu diagnostischen Zwecken dient dazu in der Neurologie, Neurochirurgie, Neuropädiatrie und Psychiatrie üblicherweise die Magnetresonanztomografie (MRT) oder die Computertomografie (CT). Bei diesen Verfahren der diagnostischen Radiologie werden mithilfe von Magnetfeldschwankungen (MRT) oder Röntgenstrahlen (CT) zahlreiche zweidimensionale Schnittbildaufnahmen des Gehirns und Rückenmarks erstellt.

Die Befundung der in räumlicher Kontinuität aufeinander folgenden Einzelbilder erlaubt die Beurteilung der Anatomie, sowie eventuellen pathologischen Veränderungen mit hoher Auflösung in drei Dimensionen.

Die einzelnen Bildgebungsverfahren weisen spezifische Vor- und Nachteile auf, sodass ihr Einsatz von der jeweiligen klinischen Indikation abhängig ist. Ein CT wird aufgrund seiner schnellen Durchführbarkeit vor allem in der Diagnostik akut abklärungsbedürftiger Krankheitsbilder eingesetzt, wie beispielweise bei Verdacht auf einen ischämischen oder hämorrhagischen Schlaganfall. Die MRT hingegen eignet sich aufgrund ihres großen und variablen Bildkontrast bei hoher räumlicher Auflösung besonders zur Weichteilabbildung. Dies ist von Vorteil bei der differenzierten Darstellung intrakranieller Strukturen, wie etwa im Rahmen weiterführender Diagnostik bei bereits länger bestehenden, ätiologisch unklaren Beschwerden.

2.1.2 Konventionelle Befundungsstrategien in der Neuroradiologie

Wie auch in der Radiologie findet in der Neuroradiologie die Bildbefundung im beschreibenden Diktat Anwendung. Hierbei wird zeitgleich das Bildmaterial am Computer gesichtet und ein Befund diktiert. Das Vorgehen bei der Beschreibung von Anatomie und Pathologie, sowie die Wortwahl und Satzkonstruktion des Befundtextes liegen dabei im Ermessensspielraum des befundenden Arztes. Auch wenn Befundtexte unterschiedlicher

Radiologen einander in der Grundstruktur ähneln, kann aus den erstellten Texten häufig keine eindeutige Bild-Text-Korrelation hergestellt werden. Dies kann im weiteren Verlauf bei unterschiedlichen befundenden Ärzten zu Einschränkungen in der Nachvollziehbarkeit der Befunde und Missverständnissen bei der Interpretation führen.

Auch führt diese Art der Befundung dazu, dass es nicht ohne weiteres möglich ist, eine spezifische Auffälligkeit in einer MRT über mehrere Bildgebungen hinweg effizient zu verfolgen. Hierzu bedürfte es einer präzisen, unverwechselbaren, anatomischen Ortsangabe, was gerade bei multiplen Läsionen nicht immer im gewünschten Maße möglich ist.

Des Weiteren lässt die vorherrschende Art der Befunderhebung keine quantitative Meta-Bilddatenanalyse zu, da es bezüglich der benutzten Termini und Ortsangaben zu großen interindividuellen Unterschieden kommen kann. Somit wäre eine unbeabsichtigte Verfälschung von Auswertungsergebnissen nicht ausgeschlossen.

Ideal wäre es daher, wenn dem befundenden Arzt ein anatomisches Referenzsystem zur Verfügung stünde. In diesem System müssten den Schnittbildern ausreichend fein unterteilte Regionen zugeordnet sein, die den jeweils gefundenen Pathologien mit eindeutiger Nomenklatur zugeordnet werden können. Solche anatomischen Referenzsysteme bestehen, insbesondere für das menschliche Gehirn in Form anatomischer Atlanten, welche radiologischen Schnittbildern automatisiert überlagert werden können. Im Rahmen wissenschaftlicher Studien verschiedener Disziplinen der neurologischen Medizin werden solche Schnittbildanalysen bereits seit vielen Jahren durchgeführt. Die hierzu benötigten Algorithmen bereinigen die Schnittbilder zunächst, segmentieren sie nachfolgend in Regionen und benennen diese abschließend. Sie sind häufig frei verfügbar und arbeiten zumeist zuverlässig (5). Diese Programme setzen allerdings kleinschrittig ein hohes Maß an a-priori Wissen voraus. Ihre Ausführung ist durch die zahlreichen aufeinanderfolgenden Bildanalyseschritte mit einem sehr hohen Rechen- und Zeitaufwand verbunden. So benötigt eine vollständige anatomische Analyse des Gehirns aus einem hochaufgelösten, dreidimensionalen MRT-Datensatz oft eine Rechenzeit von 8 bis 10 Stunden. Um diese Verfahren in der klinischen Routine einsetzen zu können, ist ein solcher Aufwand jedoch zeitlich nicht akzeptabel.

Eine integrierbare, automatisierte Analyse einer MRT müsste vielmehr in einer zeitlichen Größenordnung abgeschlossen sein, die dem Aufwand für die Erstellung der Bilddaten entspricht. Diese Zeit beträgt in der MRT-Bildgebung üblicherweise 20-40 Minuten.

Ein neuer Ansatz, komplexe Bilddaten automatisiert zu analysieren, besteht in der Verwendung sogenannter neuronaler Netze, die sich von klassischen, algorithmischen Bildanalyseverfahren dadurch unterscheiden, dass ein Computer anhand vieler Bildbeispieldaten das Analyseverfahren automatisch erlernt und die erlernten Strategien anschließend mit geringem Zeitaufwand anwenden kann. Diese Art des Lernens durch tiefe neuronale Netze wird als Tiefes Lernen („deep learning“) bezeichnet. In die entsprechenden Verfahren des Tiefen Lernens wird im Folgenden eingeführt.

2.2 Automatische Bildanalyse mit tiefen neuronalen Netzen

2.2.1 Grundlagen von tiefen neuronalen Netzen

Ein neuronales Netz ist ein Konstrukt aus dem Bereich der Neuroinformatik und eignet sich unter anderem zur Objektanalyse innerhalb von Bildern, aber auch zur Spracherkennung oder Textübersetzung (13). Da neuronale Netze eine Art der künstlichen Intelligenz darstellen, sind sie in der Lage, für den Menschen nicht ersichtliche Verhältnismäßigkeiten aus großen Datenmengen zu erlernen und zuzuordnen (13). Sie streben hierbei eine Vereinigung der enormen Rechen- und Speicherkapazitäten eines Computers mit den essentiellen Fähigkeiten des menschlichen Gehirns, Lernfähigkeit und Intelligenz, an (14).

Seit seiner Entdeckung orientiert sich der elementare Aufbau eines solchen Netzes am neuronalen Aufbau des menschlichen Gehirns (15).

Der Grundbaustein jedes neuronalen Netzes ist ein einfaches, mathematisches Modell einer Nervenzelle des Gehirns, eines Neurons. Das biologische Neuron verfügt über einen Körper, der Eingaben über seine Dendriten erhält, sie summiert und über sein Axon gegebenenfalls ein Signal in Form eines Aktionspotenzials ausgibt. An diesem Aufbau orientiert sich auch das künstliche Neuron.

Ein solches künstliches Modellneuron („unit“) ist eine mathematische Funktion, die aus vielen Eingangswerten („input“) einen Ausgangswert („output“) errechnet und diesen an nachgeschaltete Neurone weitergibt. Dabei kann sich die Funktionscharakteristik des Neurons über die Zeit durch Rückkopplungsmechanismen verändern, wodurch sich ein Lerneffekt ergibt.

Ein sehr einfaches neuronales Konstrukt kann schon aus einem einzigen trainierbaren Neuron bestehen, welches viele Eingaben aufnehmen kann. Jede Eingabe X in das künstliche Neuron erhält eine Wichtung ω , mit der es multipliziert wird. Die Summe dieser Multiplikationen

$z = \sum_{i=1}^n \omega_i \times X_i$ geht in eine Aktivierungsfunktion y des künstlichen Neurons ein. Bei ausreichenden Eingaben produziert das Neuron eine entsprechende Ausgabe. Im Falle des künstlichen Neurons ist diese Ausgabe eine Wahrscheinlichkeit P , mit der die Eingaben einer gewissen Ausgabekategorie („label“) zuordenbar sind (s. Abb.1).

Dieses Verfahren sei an einem einfachen Beispiel demonstriert. Angenommen, es liegt ein einzelnes Schnittbild einer kraniellen MRT vor und ein künstliches neuronales Netz ist mit der Überprüfung betraut, ob das Bild die anatomische Gehirnstruktur „Nucleus caudatus“ enthält. Das neuronale Netz besteht hierzu vereinfachter Weise aus nur einem einzigen Neuron. Als Eingaben dienen nun alle 256×256 Bildpunkte des MRT-Schichtbildes. Jeder Bildpunkt wird mit einem bestimmten Wichtungsfaktor ω multipliziert und die Summe z dieser Multiplikationen geht in die Aktivierungsfunktion y des Neurons ein. Das Neuron gibt nun eine Wahrscheinlichkeit P_{NC} aus, mit der das Schnittbild den Nucleus caudatus enthält.

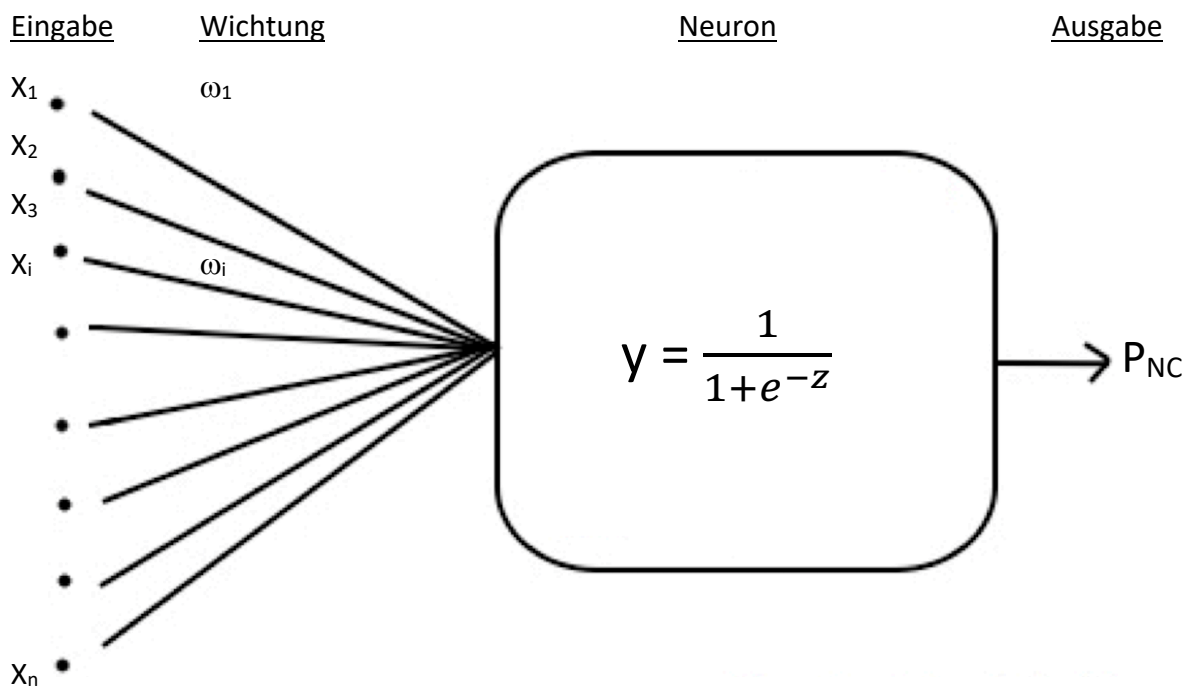


Abb. 1: Einfaches künstliches Neuron. (X = Input; ω = Wichtung; $z = \sum_{i=1}^n \omega_i \times X_i$; y = Aktivierungsfunktion des Neurons; P = Ausgabe, bzw. Wahrscheinlichkeit für Zugehörigkeit zu bestimmter Ausgabekategorie; NC = Ausgabekategorie Nucleus caudatus)

Wie im menschlichen Gehirn entsteht die Effektivität und Variabilität eines lernenden Systems nicht durch die zeitliche Veränderung *eines* Modellneurons, sondern vieler Neuronen, die parallel zueinander arbeiten und lernen. Alle parallel zueinander lernenden Modellneurone

definieren eine Schicht („layer“) eines neuronalen Netzes. Eine Schicht zeichnet sich dadurch aus, dass alle zugehörigen Neuronen hinsichtlich der gestellten Aufgabe eine ähnliche Komplexitätsebene verarbeiten.

Hochkomplexe Aufgaben bestehen jedoch aus vielen Komplexitätsebenen und können nicht von einem neuronalen Netz mit nur einer Schicht gelöst werden. Vielmehr benötigt ein neuronales Netz hierzu eine größere Tiefe. Diese Tiefe ergibt sich durch die Aneinanderreihung mehrerer neuronaler Schichten. Folglich wird diese Art von Netzwerk als tiefes neuronales Netz („deep neuronal network“) bezeichnet.

Wie ein tiefes neuronales Netz komplexe Aufgabenstellungen lösen kann, lässt sich am Beispiel eines neuronalen Netzes verdeutlichen, welches zum Zweck einer automatischen Immobilienpreis-Ermittlung konstruiert wird (Abb. 2).

Hierbei werden sowohl Eingabe-, und Ausgabeschichten, sowie mehrere versteckte Schichten dazwischen („hidden layers“) unterschieden.

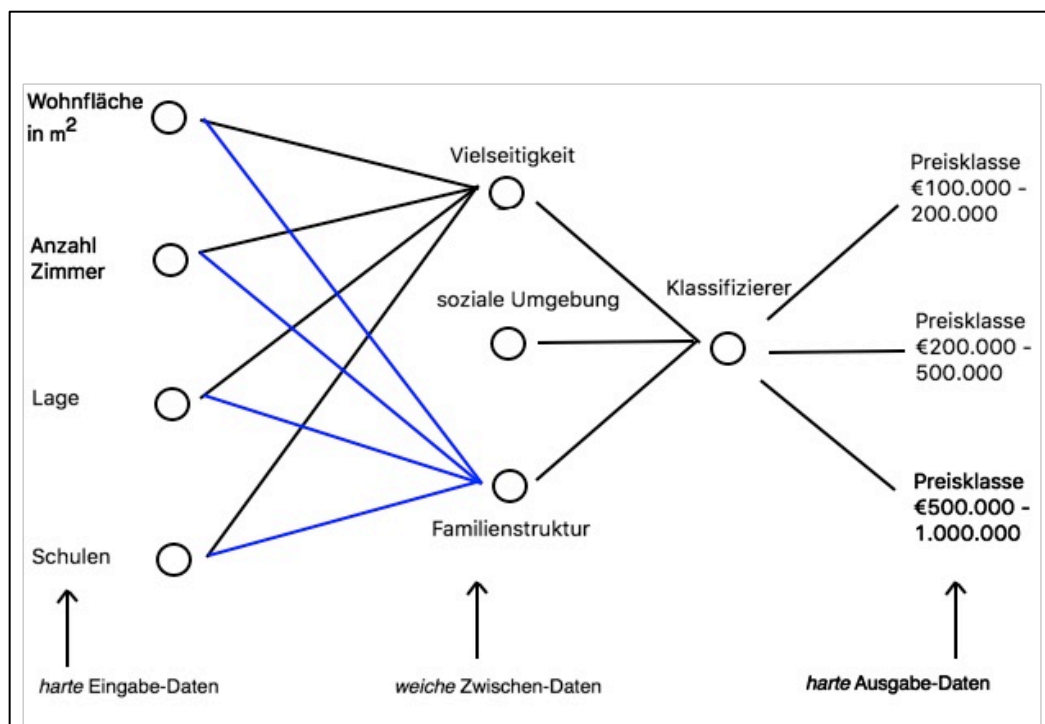


Abb. 2: Beispiel eines tiefen neuronalen Netzes mit drei Schichten: Modell zur Immobilienpreis-Bestimmung
 Es gehen verschiedene harte Daten als Eingaben in das Netz ein, welches mithilfe seiner versteckten Schichten nicht-visualisierbare, weiche Eigenschaften abstrahiert. Auf dieser Grundlage wird am Ende eine wiederum greifbare Immobilienpreisklasse ausgegeben. Jede Eingabe, bzw. Neuron ist mit den Neuronen der Folgeschicht mittels unterschiedlicher Wichtungen verbunden (zur Übersichtlichkeit hier farblich verschieden, jedoch nicht in Gänze dargestellt).

Innerhalb einer Schicht sind die Neuronen durch unterschiedlich starke Wichtungen ω von Schicht zu Schicht miteinander verbunden, sodass sich ein Netz neuronaler Verbindungen ergibt. Die genaue Stärke der Wichtungen zwischen den Neuronen verschiedener Schichten ist hier nur bei der Initiierung des neuronalen Netzes festgelegt.

Dies liegt daran, dass die anschließende Veränderung der Wichtungen automatisiert durch Adaptation an die zu lernenden Eigenschaften der Eingabewerte des neuronalen Netzes abläuft. Dieser Prozess entspricht dem immanenten Lernvorgang des Netzwerkes.

Ein neuronales Netz ist somit ein algorithmisches Konstrukt, welches für den Menschen nicht ersichtliche Verhältnismäßigkeiten und Strukturen aus großen Datenmengen erlernen kann (13).

Neben vielfältigen anderen Verwendungsmöglichkeiten dienen neuronale Netze in der Bildverarbeitung vor allem als Klassifizierer. Bezogen auf die Neuroradiologie kann ein neuronales Netz beispielsweise erlernen, dass ein bestimmter zusammenhängender Bildbereich einer definierten Kategorie zugehörig ist (z.B. anatomische Areale wie Putamen, Hippocampus, Amygdala oder frontales Rindenband).

Die einzelnen Neuronen in den Schichten eines Netzes stellen bei komplexeren Problemen jedoch in der Regel keine linearen Klassifizierer dar. Das heißt, dass die Neuronen nicht über eine einfache lineare Aktivierungsfunktion, sondern vielmehr über eine nicht-lineare Aktivierungsfunktionen verfügen. Dies kann zum Beispiel eine Sigmoidfunktion sein. Eine Ausnahme bildet die erste Schicht, da sie nur der Aufnahme der Eingaben dient. Die Sigmoidfunktion verarbeitet die Eingaben und generiert eine von der Eingangswertgröße nicht-linear abhängige Ausgabe. Im Grunde eignet sich hierfür jede sigmoide Funktion y , am häufigsten wird allerdings die folgende logistische Funktion genutzt:

$$y = \frac{1}{1+e^{-z}}$$

z = Input einer Unit; e = Euler'sche Zahl

Diese logistische Funktion staucht den möglichen Wertbereich der Ausgabe im Sinne einer Schwellenwertfunktion, sodass für die Funktion der Ausgabe y gilt:

$$y = 0 \leq y \leq 1$$

Diese Bedingung muss erfüllt sein, da es sich bei der Ausgabe um eine Wahrscheinlichkeit P handelt, die per definitionem zwischen 0 und 1 liegt.

Es hat sich jedoch herausgestellt, dass die nicht-lineare Anteile dieser Funktion teilweise in leichter zu berechnende, lineare Abschnitte umgewandelt werden können, ohne dass die Leistungsfähigkeit der Funktion sinkt (13). Eine entsprechende Funktion wird als Gleichrichter bzw. „Rectified Linear Unit“ (ReLu) bezeichnet. Ein Gleichrichter kann somit ebenfalls als Aktivierungsfunktion eines Neurons dienen. Die Funktion führt zu einer Unterdrückung negativer Eingaben. Folglich aktivieren nur positive Eingaben das Neuron und generieren eine Ausgabe. Die Verwendung dieser spezifischen Funktion mit linearen und nicht-linearen Anteilen hat sich durch schnelle Lernerfolge in der Trainingsphase eines Netzes bewährt (13). Mathematisch ausgedrückt wird der Gleichrichter wie folgt beschrieben (siehe Abb. 3):

$$y = \max(0, z)$$

$z = \text{Input der Unit}$

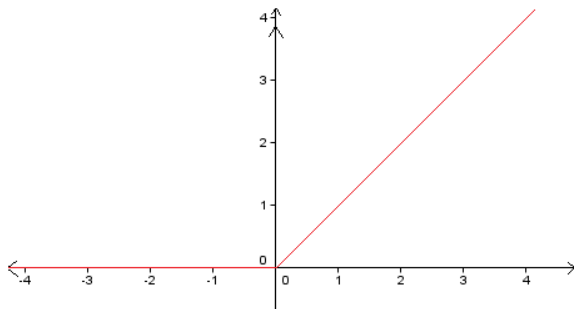


Abb. 3: Graph eines Gleichrichters (Rectified Linear Unit, ReLu), $y = \max(0, z)$. $z = \text{Input der Unit}$

Eingaben in das neuronale Netz (z.B. alle Bildpunkte eines Bildes) werden mithilfe der verschiedenen Schichten analysiert und am Ende im Sinne einer Klassifikation einer Kategorie (z.B. Objektklassen) zugeordnet. Hierbei sind sowohl Anzahl und Beschaffenheit der Schichten, sowie die Stärke der Verbindungen zwischen den einzelnen Neuronen einer Schicht von entscheidender Bedeutung für das Ergebnis der Klassifikation.

Im Gegensatz zu einer herkömmlichen Programmierung bietet ein neuronales Netz den Vorteil, trainierbar und lernfähig zu sein (13). Zu diesem Zweck werden dem Netz in der Trainingsphase Trainingsbeispielen dargeboten. Hierbei ist für jedes Beispiel bekannt, welcher Ausgabekategorie sie in der Ausgabe richtigerweise zuzuordnen sind. Sie werden daher als „labeled training data“ bezeichnet. Diese Trainingsdatensätze durchlaufen unterteilt in kleinere Gruppen („batches“) das neuronale Netz.

Die einzelnen Wichtungswerte zwischen den Schichten werden zu Beginn des Trainings zunächst willkürlich (und somit fast immer initial falsch) eingestellt, wobei ihre Aktualisierung

den Schlüssel zum Lernfortschritt darstellt. Die Trainingsbeispiele durchlaufen zunächst von vorne nach hinten die Schichten des neuronalen Netzes, anfangs mit den initial gesetzten Wichtungen, was als „forward propagation“ bezeichnet wird.

Im Rahmen dieses Durchlaufs durch das Netz wird jedem Bildpunkt durch die Ausgabefunktion des Netzes eine Kategorie zugeordnet. Da die Wichtungen willkürlich gewählt sind, weichen die Ausgaben zu Beginn zumeist erheblich von dem bekannten wahren Ergebnis der Trainingsdatensätze ab. Deshalb wird als nächstes aus der Ausgabefunktion des Netzes eine Fehlerfunktion errechnet (Sollwert – Istwert). Mithilfe der Differenzialrechnung errechnet der Computer daraus für jede Wichtung rückwärts durch die Schichten gehend den Gradientenvektor dieser Fehlerfunktion. Dieser Vektor zeigt an, welche spezifische Veränderungen der Wichtungsstärken zur gewünschten Minimierung der Fehlerfunktion bzw. des Fehlers führen (13). Das bedeutet, dass der Gradientenvektor automatisch lokal die Stelle der Fehlerfunktion aufsucht, an der die Steigung am steilsten ist und somit die Fehlerfunktion bzw. der Fehler am stärksten abfällt. Dieser Prozess bedient sich des Gradientenverfahrens („stochastic gradient descent“). Die schrittweise Suche nach dem Minimum der Fehlerfunktion ermöglicht die iterative Adjustierung der Wichtungen des neuronalen Netzes (14) und somit letztlich eine korrektere Ausgabe. Dieses Verfahren hat sich als sehr geeignet für das Training eines neuronalen Netzwerks erwiesen (13). Die Modifikation der Wichtungen stellt einen wesentlichen Schritt im Lernprozess des neuronalen Netzwerkes dar. Das Gradientenverfahren ermöglicht, zunächst die Wichtung der letzten Schicht des neuronalen Netzes entsprechend eines geringeren Ausgabefehlers zu verändern. Da diese Schicht wiederum mittels verschiedener Wichtungen mit Neuronen der vorherigen Schicht verbunden ist, werden nachfolgend auch diese Wichtungen im Sinne der Fehlerminimierung angepasst. So werden ausgehend von der letzten Schicht alle Wichtungen des Netzes bis zur ersten Schicht entsprechend des geringsten Ausgabefehlers adaptiert. Diese Art der Fehlerverfolgung und -adjustierung wird als „backpropagation“ bezeichnet.

Die Verbesserung des Ausgabefehlers mittels Backpropagation gleicht gewissermaßen dem Auseinandernehmen einer russischen Matroschka-Puppe. Die kleinste Puppe stellt hierbei die Adjustierung der Wichtungen der ersten Schicht dar.

Da jede Schicht im Netz eine neue Dimension zur Fehlerfunktion hinzufügt, ist eine visuelle Darstellung dieser Funktion nicht möglich. Eine Visualisierung ist jedoch auch nicht nötig, da

der Lernfortschritt durch die Minimierung des Fehlers in der Ausgabe des Netzes kontrolliert werden kann.

Backpropagation befähigt das Netz somit zu einer automatischen, iterativen Verbesserung der Ausgabe (14). Dieser Vorgang wird solange fortgeführt, bis der Ausgabefehler unter einen vorher festgelegten Schwellenwert („threshold“) fällt. Diese Art des Trainings wird als überwachtes Training („supervised training“) bezeichnet (13).

Nach Abschluss der Trainingsphase folgt eine Testphase, in der dem neuronalen Netz unbekannte Eingaben präsentiert werden. Dann erfolgt der Vergleich der errechneten Ausgaben mit den jeweils bekannten, wahren Ausgaben und somit die Prüfung der Übertragbarkeit auf unbekannte Eingaben.

2.2.2 Bildanalyse mit tiefen neuronalen Netzen

Ein neuronales Netz kann bei der Bildanalyse verschiedene Aufgaben verfolgen, wie Schrift-, Objekt- oder Personenerkennung. Vor allem eignet es sich jedoch zur Bildsegmentierung (13). Das Erlernen des korrekten Zuordnens einer Vielzahl von Bildpunkten in eine - im Vergleich dazu - sehr geringe Anzahl von Segmentierungskategorien wird dem neuronalen Netz durch Backpropagation im Rahmen seines Trainings ermöglicht. Bezogen auf eine MRT bedeutet dies, dass sämtliche Bildpunkte jedes Schnittbildes vom neuronalen Netz analysiert und einer anatomischen Region zugeordnet werden müssen.

Hierbei ist es entscheidend, die vielschichtige Bildinhaltsanalyse zu einer arithmetischen Aufgabe zu wandeln. Nur so können die umfangreichen Rechenoperationen einer Bildanalyse von einem Computer bzw. einer Anwendung durchführen werden (14). Hierzu müssen die Bildpunkte als Matrix interpretiert werden, damit der Computer analysieren kann.

Aufgrund seiner Komplexität kann ein Bild nicht sofort in der Gänze seiner Formen analysiert werden. Anstatt dessen werden zunächst nur kleine Bildausschnitte von den einzelnen Einheiten einer Schicht des neuronalen Netzes aufgenommen. Erst mit zunehmender Netztiefe wird eine globalere Bilderkennung angestrebt.

Die Bildsegmentierung im medizinischen Bereich übersteigt durch vielfältige anatomische Variationen und folglich die hohe Anzahl der zu berücksichtigenden Parameter schnell die Möglichkeiten eines klassischen tiefen neuronalen Netzes. Aufgrund seiner Fähigkeit zur speziellen Bildabstraktion durch den Einbau von Bildfiltern erweist sich hingegen ein Convolutional Neuronal Network (CNN) als besonders geeignet für die Bildsegmentierung. Ihr

Aufbau zeichnet sich dadurch aus, dass dem klassischen tiefen neuronalen Netz besondere Schichten, sogenannte Faltungsebenen, vorgeschaltet sind.

Ein Faltungsnetz bzw. CNN besteht somit aus vorangehenden Faltungsschichten („convolutional layer“) und einer nachfolgenden variablen Anzahl vollständig verbundener Schichten („fully connected layer“) (siehe Abb. 3). Die Ausgabe der letzten Schicht dieser Art dient der Zuordnung in die gewünschten Objektklassen bzw. -kategorien, beispielsweise anatomische Regionen.

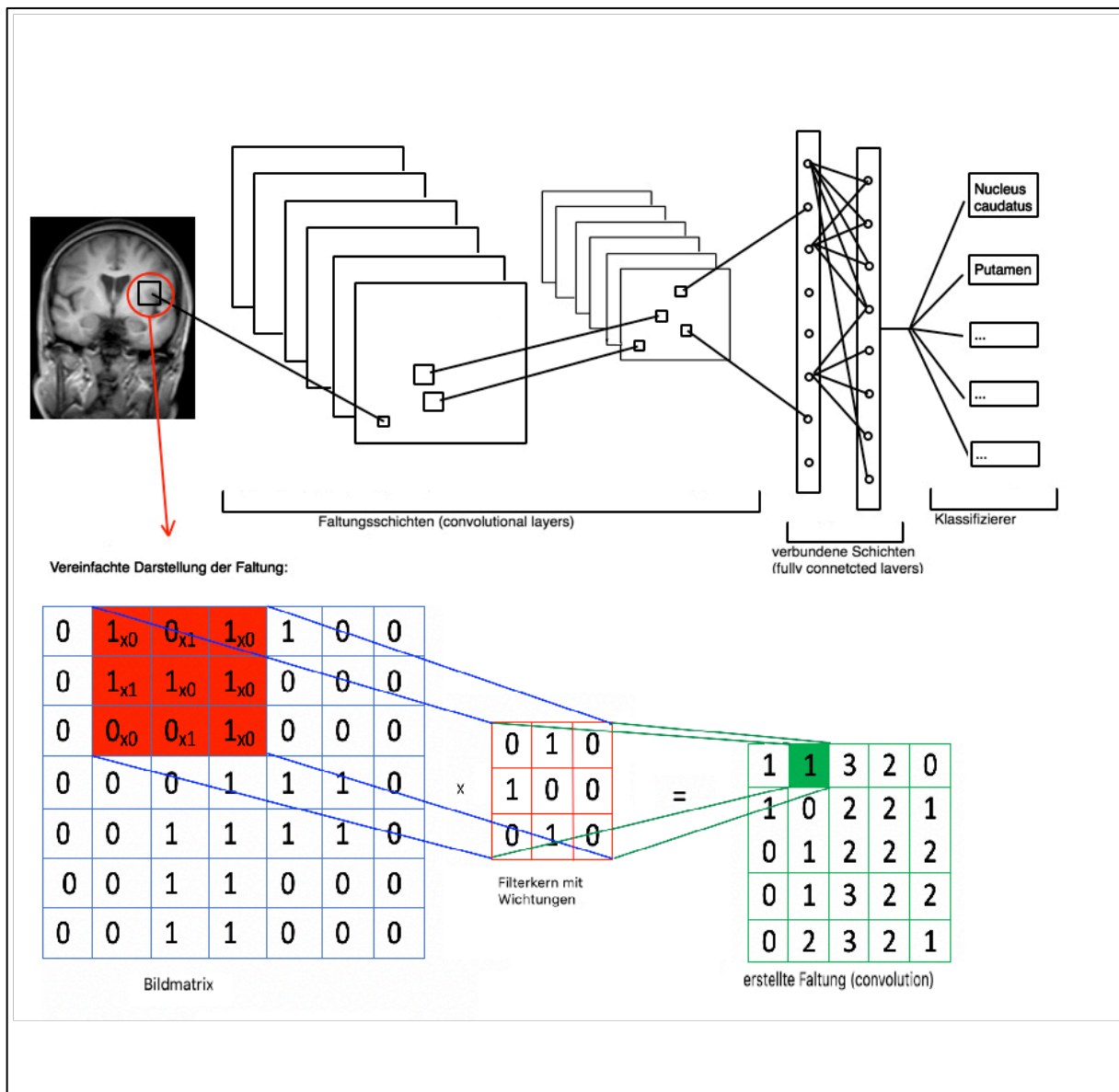


Abb. 4: Arbeitsweise eines Convolutional Neural Networks (CNN). Mehrere Faltungsebenen sind voll verbundenen Schichten vorgeschaltet (Hinweis: der Übersichtlichkeit halber nur vereinfachte Darstellung der Verbindungen). Jede Faltungsebene erstellt als Ausgabe sog. „feature maps“ (Merkmalskarten) ihrer Eingabe, welche wiederum als Eingabe für die nächste Faltungsschicht dienen. Die letzte Schicht ordnet die Bildpunkte des koronaren MRT-Schnittbildes einem anatomischen Areal im Gehirn zu. Sie stellt daher einen Klassifizierer dar. Faltungen des Bildinhalts finden wie folgt statt: Darstellung des Bildinhalts als Bildmatrix (blau). Ein Filterkern

(rot) gleitet über die Bildmatrix (blau) und multipliziert seine Wichtungen mit der Bildmatrix. Die Faltung (grün) ist dann eine Abstraktion der ursprünglichen Matrix. Dieser Vorgang wiederholt sich in jeder Faltungsebene.

Die namensgebende Konvolution (Faltung) des Bildinputs wird mittels sogenannter Filterkerne („kernels“) durchgeführt. Dies sind kleine Wichtungsmatrizen, die über die Bildpunkte der MRTs gleiten.

Ein Bild wird somit nicht sofort in Gänze betrachtet. Vielmehr werden die Kerne verwendet, um lokale Muster zu extrahieren, die dann in das tiefe neuronale Faltungsnetz einfließen. Ein Kern ist somit im Falle des bildverarbeitenden neuronalen Netzes ein durch das Datenfeld selbst erlernter Parameter, welcher lokale Nachbarn eines Pixels mit sich multipliziert und gewichtet. Dieser Vorgang stellt die Faltung der Eingaben dar (16). Voraussetzung für die Durchführbarkeit dieser Rechenoperation ist die Interpretation des MRT-Datensatzes als Bildpunktmatrix der Größe 256^2 (Eingabematrix).

Mithilfe der Faltung der Bildpunkte innerhalb eines rezeptiven Feldes durch den entsprechenden Kern entsteht eine Ausgabematrix. Diese gefaltete Ausgabematrix stellt die Eingabe für das mit dieser Stelle der Matrix korrespondierende Neuron der nachfolgenden Schicht dar. Dieses Neuron wendet nun seine Schwellenwert- bzw. Aktivierungsfunktion auf die erhaltene Matrix an. Wenn die Werte der Matrix groß genug, entsteht eine neuerliche Ausgabematrix. Alle Matrizen zusammen bilden wiederum die Grundlage für die Analyse der nachfolgenden neuronalen Schicht, die ihre diesmal größeren Filterkerne über die Matrix gleiten lässt.

Das Prinzip der Summierung mehrerer Eingaben orientiert sich an der Arbeitsweise des Neurons im Gehirn. Wie ein biologisches Neuron auch, empfängt ein künstliches Neuron multiple Eingaben, summiert sie und generiert schließlich bei ausreichender Signalstärke ein fortleitbares Aktionspotenzial.

Die aus der Faltung der Eingabematrix resultierende Matrix ist eine Abstraktion, welche mit steigender Anzahl der Schichten zunimmt (13). Sie wird auch als „feature map“ (Merkmalskarte) bezeichnet.

Diese Feature-Maps bilden die Grundlage der Bildverarbeitung. Dabei nimmt die erste Schicht das Bild in Form seiner Bildpunkte auf und repräsentiert die An- oder Abwesenheiten von Kanten an spezifischen Bildlokalisationen. Das primäre Ziel der ersten faltenden Schicht ist daher das Erkennen von charakteristischen, motivartigen, lokalen Kanten (16), bzw. den Wechsel zwischen Hell und Dunkel. In der zweiten Schicht werden dann Motive aus den

Kanten detektiert, wobei kleine Varianten der Kantenlokalisierung toleriert werden. Anschließende Schichten sind dann in der Lage, die Motive zu Teilen eines Objektes zusammenzusetzen. Wiederum nachfolgende Schichten erkennen schließlich bei hinreichendem Trainingszustand das Objekt, indem sie die detektierten Teilobjekte zusammenfügen (13).

Eine der Ursachen für die zunehmende Abstraktionsfähigkeit eines Faltungsnetzes ist die Vergrößerung der Filterkerne in tieferen Schichten. Während in der ersten Schicht lediglich der Verlauf von Bildkanten analysiert wird, erkennen nachfolgende Schichten die davon ausgehende Muster und wiederum tiefere Schichten die zugrundeliegenden Schemata dieser Muster.

Die Neuronen in den Faltungsschichten zeichnen sich dadurch aus, dass nicht jede einzelne von ihnen mit allen Einheiten der nachfolgenden Schichten verbunden ist (wie es in vollständig verbundenen Schichten der Fall wäre). Vielmehr betrachtet jedes künstliche Neuron nur einen kleinen Ausschnitt der vorangegangenen Schicht. Dieser Ausschnitt wird in Anlehnung an sein biologisches Feld als „rezeptives Feld“ bezeichnet. Die Vergrößerung der Filterkerne zum Zweck der Abstraktion ähnelt der Arbeitsweise des biologischen visuellen Kortex (17). Im visuellen Kortex konvergieren retinale Ganglienzellen auf ein rezeptives Feld in der primären Sehrinde. Höhere Sehrindenareale interpretieren die Signale dann im Sinne von Konturen, Gestalten, Farbe und Bewegung.

Die im Rahmen der Rechenoperationen notwendigen Matrizenadditionen und -multiplikationen benötigen viel Rechenkapazität, weshalb diese Aufgabe von leistungsstarken Grafikprozessoren übernommen werden sollte (18).

2.2.3 Möglichkeiten der Optimierung der Netzwerkarchitektur

Ein mögliches Problem bei der Erstellung neuronaler Netze ist die Überanpassung der Netzstruktur an die Trainingsbeispiele („overfitting“). Diese Überanpassung wird entweder durch die Verwendung kleiner, wenig variabler Datenbanken (16) oder das Vorhandensein von zu vielen Parametern bzw. Merkmalen in den Bilddaten begünstigt (19).

Deshalb schlägt Srivastava et al. die Verwendung von „Dropout“ vor (20). Hierbei werden bestimmte Neurone innerhalb der vollständig verbundenen Schichten des Netzes deaktiviert. Die Autoren verweisen darauf, dass dadurch sogenannte „Co-Adaptierungen“ von benachbarten Neuronen in vollständig verbundenen Schichten des Netzes vermieden werden

können. Diese Co-Adaptierungen seien verantwortlich für eine Überanpassung der Netzstruktur und sorgen für gute Segmentierungsergebnisse im Training, jedoch schlechte Ergebnisse in der Testphase mit unbekanntem Eingaben. Srivastava et al. weisen jedoch darauf hin, dass Dropout zu einer zwei bis dreimal längere Trainingszeit führe.

In einigen Anwendungsgebieten der neuronalen Netze besteht die Möglichkeit, die Lernrate des neuronalen Netzes durch verschiedene Hilfsmittel zu beschleunigen und somit die benötigte Trainingszeit zu verkürzen. Wichtige Werkzeuge hierfür sind Max-Pooling („max pooling“) (16), und Batch-Normalisierung („batch normalization“) (21).

Max-Pooling ist ein Verfahren, welches zur Reduktion der Dimensionen in einer Feature-Map führt und damit zu ihrer Diskretisierung beiträgt. Max-Pooling wird auf Bildmatrizen angewandt, die bereits durch eine Faltungsebene gefaltet wurden. Die gefaltete Matrix wird dabei in kleinere Subregionen unterteilt. Max-Pooling erstellt nun eine neue, gepoolte Matrix, worin nur der jeweils größte Wert der verschiedenen Subregionen Eingang findet. So ist die neue Bildmatrix verkleinert und diskretisiert, jedoch ohne dabei wesentliche Bildinhalte zu verlieren.

Batch-Normalisierung dient der schnelleren Verarbeitung der Bildmatrizen durch das neuronale Netz mithilfe einer Normalisierung der Ausgabe-Matrizen der jeweils vorgeschalteten Faltungsebene (21)(22). Dieses Verfahren beugt der Sättigung des neuronalen Netzes vor, was ansonsten die Lernrate des Netzes verlangsamen würde. Eine Sättigung entsteht, wenn die verwendete Aktivierungsfunktion einer Faltungsebene im Netz einen Extremwert erreicht. An dieser Stelle ist die Steigung der Funktion nur noch sehr gering. Da die Fehlerminimierung mittels des Gradientenverfahrens jedoch auf lokale Unterschiede in der Steigung angewiesen ist, verlangsamt sich die Lernrate. Batch-Normalisierung reparametrisiert bzw. normalisiert die Eingabewerte, bevor sie in die neue Faltungsebene eingehen. Dies geschieht basierend auf der Varianz und dem Mittelwert aller Batches. So sinkt die Wahrscheinlichkeit für Extremwerte der Aktivierungsfunktion von einzelnen Neuronen in den Faltungsebenen.

2.2.4 Automatische Bildsegmentierung: konventionell und mit tiefen neuronalen Netzen

Bisher wird zur Bildsegmentierung zumeist die frei zugängliche Software FreeSurfer genutzt (5). Ursprünglich wurde der zugrundeliegende Programmcode geschrieben, um aus isotropen MRT-Daten die kortikale Oberfläche des Gehirns zu modellieren (23). Dieser Code bildete im

weiteren Verlauf die Grundlage für das Programm FreeSurfer. Es ermöglicht mithilfe einiger Algorithmen eine automatisierte Quantifizierung wesentlicher Gehirnstrukturen in Form von Volumina (24). Das Programm kann dabei allerdings nur Gehirnvolumina oberhalb der Pons und außerhalb des Cerebellums analysieren. Zur Segmentierung zieht FreeSurfer hierbei einen einmal erstellten, unveränderlichen Atlas zur Segmentierung heran. Das bedeutet allerdings auch, dass FreeSurfer nur bedingt adaptierbar und daher nicht lernfähig ist.

Auch benötigt die Anwendung für die Segmentierung neben erheblicher Rechenzeit enorme Mengen an Rechenkapazität (5). Diese traditionelle Art der Bildsegmentierung mit FreeSurfer findet aufgrund seiner oben aufgeführten Nachteile bisher kaum Anwendung in der klinischen Routine.

Trainierte, tiefe neuronale Netze hingegen sind aufgrund ihrer vorteilhaften Struktur in der Lage, enorm viele Rechenoperationen in kürzester Zeit durchzuführen. Anstatt das prozedurale Bildanalyseverfahren selbst zu erlernen, könnten die Netze anhand des Vergleichs von Originalbildern mit ihren jeweiligen Segmentierungen die zugrunde liegenden Prozesse erlernen und anwenden. Durch ihre Konstruktion könnten neuronale Netze eine Segmentierung dann beträchtlich schneller ausführen als ein konventionelles Programm. Diese erhebliche Zeitersparnis bietet viele potenzielle Vorteile. Die zeitnahe Erstellung eines bildbasierten Koordinatensystems auf Grundlage einer individuellen Segmentierung der Schnittbilder ist daher nur eine von vielen vorstellbaren Anwendungen. Beispielsweise könnte auch eine Echtzeit-Registrierung von 2D-Datensätzen zur Bildfusion in der medizinischen Bildgebung in Zukunft in den Bereich des Möglichen rücken (16).

Insbesondere tiefe neuronale Faltungsnetze können durch die Modifikation ihrer Wichtungsmatrizen bzw. Kerne äußerst lernfähig sein. Die Schwierigkeit hierbei ist jedoch die Ausarbeitung eines geeigneten Trainingsvorgangs einschließlich der Erstellung einer Datenbank mit spezifischen Trainingsbilddatensätzen. Die spätere Segmentierungsgenauigkeit eines neuronalen Netzes hängt im Wesentlichen von der Qualität dieses Vorgangs ab.

Convolutional Neural Networks werden heutzutage mit zunehmender Häufigkeit für die medizinische Bildsegmentierung getestet. Hierbei werden verschiedenste Gewebsarten untersucht, wie unter anderem Gehirn, Lunge, Tibiaknorpel und Knochen, aber auch Zellmitose (16). Die überwiegende Anzahl dieser Studien nutzen jedoch kleine, konstruierte Datenbanken.

3 Material und Methoden

3.1 Datenerhebung

Ziel der Datenerhebung war die Zusammenstellung einer Datenbank bestehend aus Gehirn-MRTs annähernd ohne Pathologien im Sinne eines Normalkollektivs. Die Bilddatensätze sollten dabei über eine möglichst große Spanne des jeweiligen Patientenalters verfügen und am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Kiel im Rahmen der klinischen Routine angefertigt worden sein. Bei der Auswahl der geeigneten MRTs wurden ausschließlich Bildgebungen ohne wesentliche pathologische Befunde berücksichtigt. Zudem wurde annähernde Gleichheit der Geschlechterverteilung angestrebt. Das Krankenhausinformationssystem ORBIS 8.01 (Agfa HealthCare, Bonn, Deutschland) diente zur Auflistung der infrage kommenden Patientendatensätze. Der gewählte Untersuchungszeitraum erstreckte sich vom 01.07.2014 bis zum 13.10.2017. MPR-Bilddatensätze (MPR = Multiplanare Reformatierung) eigneten sich hierbei besonders für die Bildsegmentierung durch ein neuronales Netz. Multiplanare Reformatierung ermöglicht die Erstellung dreidimensionaler Volumendatensätze aus T1-gewichteten MRT-Schnittbildern und somit die Konstruktion weiterer Schnittrichtungen. Dies geschieht mittels des Zusammensetzens einzelner Schichten der ursprünglichen Schnittrichtung durch den Computer. Die Voraussetzung hierfür ist die Isotropie der Schnittbildvoxel. Das bedeutet, dass die isotropen Voxel in alle drei Raumrichtungen die gleiche räumliche Auflösung haben müssen, da es sonst bei der MPR-Rekonstruktion zu Verzerrungen kommen kann.

Diese rekonstruierten MPR-Volumendatensätze boten ausgezeichnete Voraussetzungen zur Bildsegmentierung. Es wurde daher nach MRT-Bilddatensätzen gesucht, die eine MPR-Sequenz enthielten und zudem als radiologisch unauffällig beurteilt worden waren. Bei den Volumendatensätzen handelte es sich um primär koronar erstellte Volumen-Bilddatensätze mit einer Schichtdicke von 1 mm. Die Bildmatrixgröße betrug 256 x 256 Bildpunkte, wobei die Bittiefe zur Kontrastkodierung bei 12 Bit lag. Diese Eigenschaften entsprechen den Vorgaben des Standards für die Kommunikation und Betrachtung digitaler Bilddaten in der Medizin (DICOM, „Digital Imaging and Communications in Medicine“). DICOM ist der weltweit akzeptierte Standard zum Austausch von Informationen auf Bildern (25).

Im Einzelnen wurde zur Auswahl der geeigneten Bildgebungen die Auswertungsfunktion im ORBIS nach Auswahl der richtigen Klinik genutzt (*KNRAD* → *KNRADA1*, bis einschließlich 31.12.2014; *KNRAD/KNRADO*, ab 01.01.2015). Es erfolgte die Durchsuchung des oben genannten Zeitraums in dreimonatigen Intervallen nach MRT-Bildgebungen, in deren Beurteilung der Term „unauffällig“ verwendet wurde. War dies der Fall, folgte die Sichtung des betreffenden Datensatzes, sowie des dazugehörigen Befundes mittels des Programms Impax EE R20 (Agfa HealthCare, Bonn, Deutschland). Die Integrität der ausgewählten kraniellen MRTs stützte sich hierbei auf die jeweilige Befundung des Radiologen. Anschließend erfolgte die Überprüfung des Befundes hinsichtlich der passenden Verwendung des gesuchten Terms. So wurde sichergestellt, dass es sich tatsächlich um eine Gehirndarstellung ohne Pathologien oder schwerwiegende Bildmängel durch Artefakte handelte.

Als normal auszulegende Nebenbefunde, die in der gesunden Normalbevölkerung ebenfalls vorkommen, stellten hierbei kein Ausschlusskriterium dar. Hierzu gehörten insbesondere Anlagevarianten wie z.B. eine kleine Arachnoidalzyste oder eine Asymmetrie der inneren Liquorräume. Ebenfalls akzeptiert wurden etwaige Verlegungen der Nasennebenhöhlen, nicht über das Altersmaß hinausgehende mikroangiopathische Gehirnvorschädigungen, umschriebene Normvariationen der Gefäßversorgung, vereinzelte unspezifische Gliosen, geringfügige Formanomalien der Gehirnstrukturen, Auslöschungsartefakte durch Fremdkörper im Mundbereich (Prothese, Zahnspange), sowie leichte unspezifische Lymphknotenschwellungen im anteilig erfassten Weichteilmantel.

Außerdem wurde eine hohe Bilddatenqualität angestrebt, weshalb die MRT-Datensätze weder Bewegungs- noch Suszeptibilitätsartefakte aufweisen sollten. Auch wurde auf ein hohes Signal-Rausch-Verhältnis der Schnittbilder geachtet. Das Bildsignal sollte dabei aufgrund hoher Aufnahmegeschwindigkeit, genauer Auflösung, sowie einem homogenen B₀-Feld (Feld des MRT-Hauptmagneten) das natürlich auftretende „Bildrauschen“ in ausreichend hohem Maß übersteigen.

Die Ausschlusskriterien umfassten schlechte Schnittbildqualität, beispielsweise durch Bewegung des Patienten, ungünstige Kontrastierung oder Suszeptibilitätsartefakte. Suszeptibilitätsartefakte störten die Bildqualität, wenn eisenhaltigen Metallen im Gewebe vorhanden waren, zum Beispiel bei kleineren Gehirnblutungen.

Erfüllte eine MRT die genannten Anforderungen, erfolgte die Sichtung weiterer eventuell vorhandenen Bildgebungen des betreffenden Patienten, um weitere Datensätze zu akquirieren. So war es möglich, dass zu einem Patienten mehrere Datensätze existierten.

Die Altersheterogenität der Patienten wurde bei nach Auswahl der Datensätze überprüft, um ein Training des Netzes ausschließlich auf eine bestimmte Altersgruppe zu vermeiden.

3.2 Automatisierte Segmentierung der MRT-Datensätze

Die automatisierte Segmentierung der Gehirndatensätze erfolgte mit der frei verfügbaren Software FreeSurfer (Version 6.0.³), die am Massachusetts General Hospital Boston entwickelt wurde. Die damit angefertigten FreeSurfer-Segmentierungen dienten der Erstellung einer wahren Ausgabe bzw. Ergebnisses. Diese Ergebnisse erfüllten im Verlauf dieses Projektes verschiedene Zwecke. Zum einen wurden die Segmentierungen zum Training der neuronalen Netze in der Trainingsphase genutzt. Zum anderen erfolgte ihr Einsatz zur Kontrolle der Segmentierungsergebnisse in der anschließenden Testphase.

Aufgrund der Vielzahl der Bilddatensätze wurde hierbei ein IT-System mit großer Datenverarbeitungsleistung benötigt. Daher wurde eine moderne PC-Workstation mit 6-Kernprozessor (Intel i7-8700K, 3,7 GHz) und dem Betriebssystem Ubuntu-Linux (Version 18.04) verwendet. Dieser Computer verfügte über einen hohen Arbeitsspeicher (64 GB DDR4 RAM) und eine leistungsstarke Grafikkarte („graphics processing unit“, GPU) (Nvidia GTX 1080 TI, 11GB Arbeitsspeicher onboard).

3.3 Erzeugung eines Lernalgorithmus

Tiefe neuronale Netze ließen sich mit unterschiedlichen Softwarelösungen realisieren. Es existierten vorgefertigte, kommerziell vertriebene Netzwerkarchitekturen, welche nur dem Training unterzogen werden müssen. Diese Netzmodelle waren jedoch nicht an die jeweilige Lernaufgabe anpassbar. Vielmehr hätte die betreffende Netzwerkarchitektur gleich zu Beginn gut an die Aufgabe angepasst sein müssen. Daher wurde eine frei verfügbare, konfigurierbare Netzwerkgrundarchitektur bevorzugt. Hierzu standen ebenfalls wiederum verschiedene Softwarebibliotheken (beispielsweise Theano, Torch, PyTorch) zur Verfügung (26). Diese

³ herunterladbar unter <http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki/DownloadAndInstall>.

Anwendungen wurden in der Regel in systemnahen Programmiersprachen (C, C++, Rust) programmiert. Dadurch konnten sie die verfügbare Computerhardware sehr effizient nutzen. Jedoch zeigten sich die verwendeten Programmiersprachen dabei äußerst komplex und waren mit einem hohen Einarbeitungsaufwand verbunden. Daher wurde eine Softwarebibliothek benötigt, die mit einer Hochsprache verknüpft war. Dies sollte es leichter machen, die Bausteine eines neuronalen Netzes in einfacher syntaktischer und semantischer Form anzusprechen. Ein weiteres wichtiges Kriterium stellte die langfristige Verfügbarkeit der Bibliothek für neuronale Netze dar. Dadurch sollte sichergestellt werden, dass der Weiterentwicklungsprozess des erstellten Netzes im Verlauf des Forschungsvorhabens nicht durch eine plötzliche Kommerzialisierung der Softwarebibliothek gefährdet würde.

Aus den oben genannten Gründen wurde in der vorliegenden Arbeit die Open-Source Softwarebibliothek „TensorFlow“ (Release 1.10.1.) der Firma Google (Mountain View, CA, USA) verwendet. TensorFlow verfügte über eine Programmierschnittstelle mit der einfacher erlernbaren Skriptsprache Python. Mittels Python wurde daher ein einfaches Ansprechen der Bibliothek ermöglicht. Des Weiteren befand TensorFlow sich in ständiger Weiterentwicklung und Softwarehersteller Google garantierte die fortlaufend freie Verfügbarkeit der Softwarebibliothek.

Innerhalb der Software-Bibliothek wurde die Subbibliothek TensorFlow-Learn (tf.learn) für die Organisation der neuronalen Netze genutzt.

TensorFlow eignete sich deshalb zur Konstruktion neuronaler Netze, da es über Python erlaubte, einfach sogenannte „computation graphs“ auszuwerten. Dies sei an der Auswertung einer Beispielfunktion $f = (xy)^2 + 2x + 3$ mit zwei Eingangsvariablen (x,y) demonstriert.

Um ein Ergebnis für die Werte $x = 5$ und $y = 7$ zu evaluieren, wird für die Funktion folgender Python-Code mit TensorFlow geschrieben:

```
import tensorflow as tf
x= tf.Variable(5, name="x")
y= tf.Variable(7, name="y")
f=(xy)(xy) + 2x + 3
```

Die eigentliche Evaluation erfolgt dann mit den folgenden Python-Anweisungen:

```
Session = tf.Session()
Session.run(x.initializer)
Session.run(y.initializer)
Result = Session.run(f)
```

Der Funktionswert wird dann in der Variablen „Result“ zurückgegeben.

Zum Konstruieren künstlicher neuronaler Netzwerke mittels TensorFlow wurden sogenannte Rechenknoten programmiert, die der Neuronenarchitektur entsprachen. Durch die Nutzung der TensorFlow-Bibliothek für die Konstruktion neuronaler Netzwerke bestand konnten alle so aufgebauten und beschriebenen Rechenvorschriften auf beliebig viele Prozessoren und Rechenknoten automatisiert aufgeteilt werden. Bezogen auf ein neuronales Netz bedeutete dies, dass eine einmal beschriebene Rechenvorschrift auf alle nötigen Rechenoperationen in den Schichten des Netzes angewandt wurde.

3.4 Training der neuronalen Netze

In der Trainingsphase wurde zunächst einen Teil der von FreeSurfer segmentierten MRT-Bilddatensätze als sogenanntes Trainingsset genutzt. Die Auswahl dieser Trainings-MRTs erfolgte hierbei zufällig und unabhängig von Alter oder Indikation. Die Eingabe der Trainingsbilddatensätze erfolgte innerhalb kleinerer, zufällig zusammengestellter Gruppen (Batches).

Ein MRT-Datensatz verfügte hierbei über 256 x 256 Bildpunkte pro Schicht. Diese Bildpunkte dienten jeweils als Eingabe in die verschiedenen Netzmodellierungen.

Das erste Modell bediente sich ausschließlich der logistischen Regression („ConvNet1“). Es traf somit auf Basis des mathematischen Logit-Modells eine Aussage über die binäre Wahrscheinlichkeit (ja/nein), mit der ein Bildpunkt einem bestimmten anatomischen Areal im Gehirn angehörte. Dieses Modell stellte somit streng genommen noch kein neuronales Netz dar. Es bildete jedoch eine Grundlage für die weiteren Modelle. Nachfolgend wurde ein sogenanntes Chanel Network („ConvNet2“) mit drei Schichten erstellt. Das bedeutete, dass die Neuronenschichten zwar vollständig verbunden waren, jedoch lediglich über nicht veränderbare Netzparameter verfügten. Vielmehr waren die Netzparameter im Programmcode fixiert („hard coded“). Veränderungen der Parameter, beispielsweise durch

eine Datenbank waren daher nicht möglich. Das nächste Modell wurde um zwei Ebenen erweitert, sodass es über fünf voll verbundene Schichten verfügte („ConvNet3“).
 Nachfolgend wurde erstmals ein Convolutional Neural Network („ConvNet4“) erstellt. Schließlich erfolgte die Steigerung der Anzahl der Faltungsebenen, die drei vollständig verbundenen Schichten vorgeschaltet waren. So verfügte das Faltungsnetz „ConvNet5“ über fünf Faltungsschichten (siehe Abb. 4).

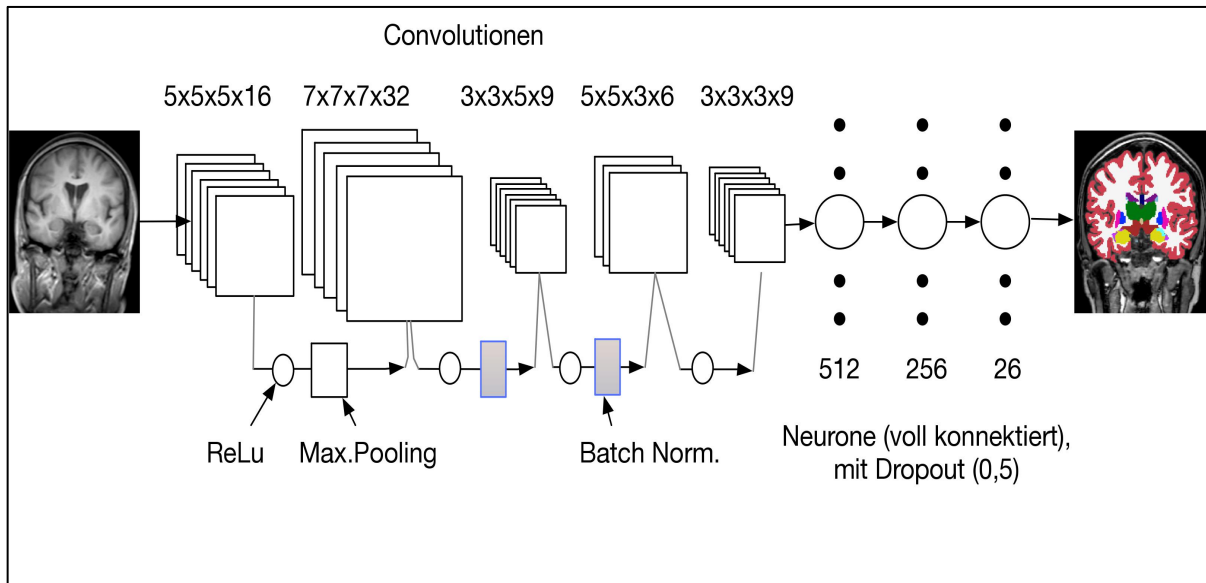


Abb. 5: Architektur Faltungsnetz ConvNet5. Das Faltungsnetz segmentiert ein koronares MRT-Schnittbild (T1-MPR) eines menschlichen Gehirns und markiert die verschiedenen anatomischen Areale farbige (z.B. Rindenband = rot). Fünf Faltungsschichten („convolutional layers“) befinden sich vor drei voll-verbundenen Ebenen („fully-connected layers“). Die von Schicht zu Schicht verschiedenen Dimensionen der Feature-Maps sind oberhalb der Schichten angegeben (Länge x Breite x Tiefe x Bittiefe). Die Anzahl der Neuronen der verbundenen Schichten sinkt von 512 durch Dropout auf 26 Neuronen in der letzten Schicht. Die Filterkerne sind aus Darstellungsgründen nicht eingezeichnet. Batch Norm. = Batch-Normalisierung.

Die initiale Größe und Zahlenwerte der Filterkerne in den Faltungsebenen von ConvNet5 wurde hierbei rein zufällig gewählt, da ihre Adjustierung im Verlauf durch Backpropagation erreicht wurde.

Die Neuronen in den Faltungsebenen verwendeten zur Verarbeitung der Eingaben die Aktivierungsfunktion Rectified Linear Unit und generierten so Faltungen der Bildinhalte in Form von Feature-Maps. Die Dimensionen dieser Feature-Maps variierten dabei je nachdem, wie tief sich die entsprechende Schicht im neuronalen Faltungsnetz befand. Zu Beginn wurden detaillierte Feature-Maps (und entsprechend viele feine Filterkerne) verwendet, um spätere Segmentierungsungenauigkeiten durch frühere Aufrundung zu vermeiden. Die letzte

vollständig verbundene Schicht diente der Zuordnung der Bildpunkte in die anatomischen Areale.

Um eine schnelle Lernrate des Netzes erzielen zu können, wurden die Faltungsebenen zusätzlich mit Max-Pooling und Batch-Normalisierung ausgestattet. Dies sollte zur Reduktion der Feature-Map - Dimensionen führen und in der Folge den Lernfortschritt beschleunigen. Zusätzlich wurde Dropout in den vollständig verbundenen Netzschichten verwendet, um einer Überanpassung des Netzes auf die Trainingsbeispieldaten vorzubeugen. Hierzu wurde jedes zweite Neuron in diesen Schichten deaktiviert (Dropout = 0,5).

Während der Trainingsphase war es wichtig zu überprüfen, ob die Ergebnisse der neuronalen Netze wie angestrebt iterativ mit den FreeSurfer-Segmentierungen konvergierten. Daher wurde die Segmentierungsqualität intermittierend mittels Validierungsdatensätzen getestet. Für diese Validierung wurden MRT-Datensätze herangezogen, deren optimales Segmentierungsergebnis mittels FreeSurfer bereits ebenfalls bekannt war. Die Validierung erfolgte unabhängig von der späteren Testphase und galt der Überwachung des Trainingsprozesses. Die Netzwerke wurden solange iterativ trainiert, bis der Ausgabefehler für die Validierungsdatensätze verglichen mit den jeweiligen FreeSurfer-Segmentierungen möglichst minimal war. Dies ermöglichte den Abschluss des Trainings, sobald die Segmentierungsgenauigkeit der Netzausgabe nicht mehr wesentlich verbessert wurde.

3.5 Anwendung der neuronalen Netze

Nach Beendigung der Trainingsphase wurden die Netzmodelle einer Testphase unterzogen. Als Eingaben des ausgewählten Netzmodelles dienten hierbei kleine Gruppen von MRTs, die dem neuronalen Netz im Training noch nicht bekannt waren. Die Segmentierungsergebnisse des Netzes ließen sich dadurch anhand eines Vergleichs mit den jeweiligen FreeSurfer-Segmentierungen objektivieren.

Die Bewertung der Segmentierungsqualität erfolgte mittels des Dice-Scores (DSC). Dieser Score ist ein Distanzmaß und dient somit der Ähnlichkeitsanalyse.

$$DSC = \frac{2 |X \cap Y|}{|X| + |Y|}$$

Dabei wurde zunächst in jeder einzelnen Schnittbildebene die Fläche des Überlappungsbereichs der segmentierten Flächen in der Referenzsegmentierung X und der Segmentierung durch das neuronale Netz Y berechnet. Die Fläche der Überlappung wurde

dann durch die Summe der Flächen geteilt. Bei einer optimalen Segmentierung nähme dieser Quotient einen Wert von 0,5 an. Durch die Multiplikation mit dem Faktor zwei wurde dieser Wert dann zuletzt normalisiert. Ein Wert von 1,0 entspricht daher einer exakten Übereinstimmung der segmentierten Flächen.

4 Ergebnis

4.1 Datenerhebung

Von den untersuchten 1184 Bildgebungen waren 295 kranielle MRTs für die Erstellung eines Normalkollektiv geeignet und wiesen annähernd keine Pathologien auf.

Die 295 Patientendatensätze wurden in Gruppen im 10-Jahresintervall eingeteilt (Tab.1 und Abb. 6). Das Patientenalter dieser Datensätze lag bei 0 bis 71 Jahren. Die Altersgruppen 1 bis 6 enthielten dabei eine annähernd homogene Anzahl von Datensätzen. Der Altersmedian der Altersgruppen 1 bis 5 wich höchstens 1 Jahr vom Mittelwert der Altersspanne ab. Es konnte

Gruppe	0	1	2	3	4	5	6	7
Patientenalter	<10	10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	>69
Anzahl Datensätze	20	48	53	48	47	42	34	3
Alter Minimum	0	10	20	30	40	50	60	70
Alter Maximum	9	19	29	38	49	59	69	71
Altersmedian	4	15,5	25	34	46	54	62	70

Tab.1: Verteilung der MRT-Bilddatensätze nach Alter

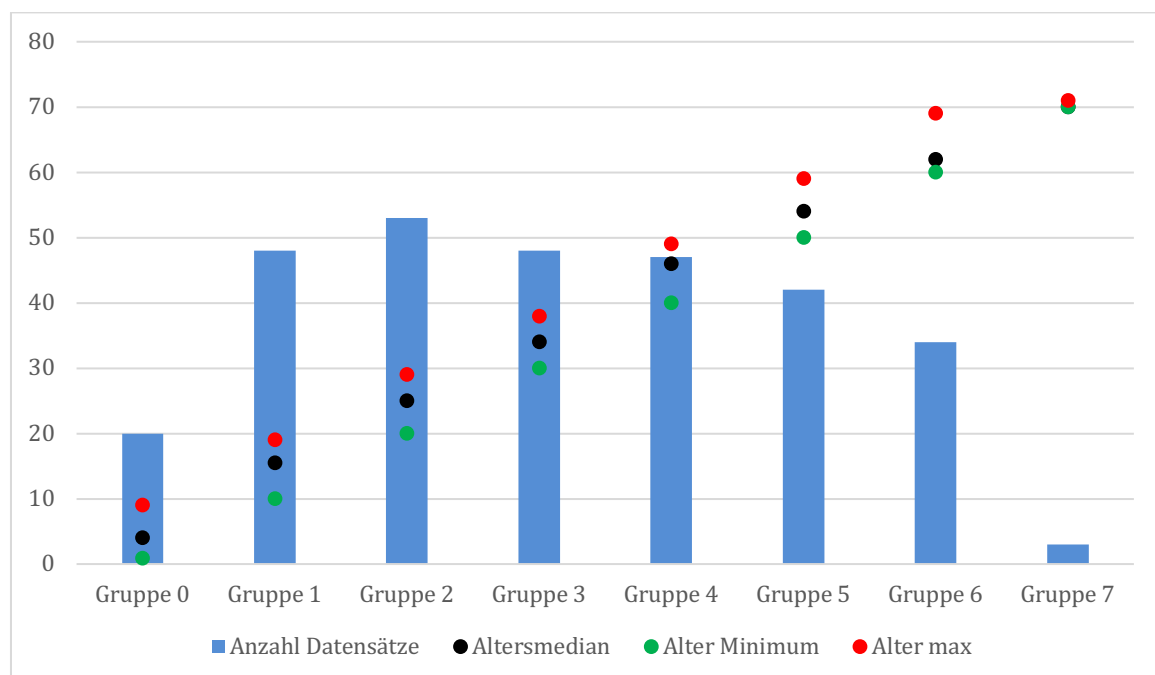


Abb. 6: Verteilung der MRT-Bilddatensätze nach Alter (Grafische Darstellung von Tab. 1)

daher von einer annähernd gleichmäßigen Verteilung der Datensätze innerhalb der Gruppen ausgegangen werden. Die Indikationen der ausgewählten MRTs wurden in folgende zehn Gruppen unterteilt (Tab. 2).

A	Bewusstseinsstörung: Epilepsie, GTKA, unklarer Genese
B	Psychiatrische Erkrankungen: Denkstörung, Depression, Schizophrenie
C	Metastasenausschluss bei Malignom, Malignomausschluss
D	Cephalgie (ggf. mit Begleitsymptomatik), Migräne
E	Sehstörungen (ggf. mit Begleitsymptomatik)
F	Motorische Störungen (Parese, Myoklonien, Faszikulationen), ggf. mit Begleitsymptomatik, auch autonome Störungen; Parkinson/Parkinsonoid
G	Entzündliche ZNS/System-Erkrankungen (SLE, CVID)
H	Sensibilitätsstörungen (Dysästhesien, Schmerz)
J	Kindliche Entwicklungsverzögerung, Fehlbildungen
K	Nicht zuzuordnen; Seltene

Tab. 2: Indikationen der ausgewählten MRT-Untersuchungen. GTKA = generalisierter tonisch-klonischer Anfall. SLE = systemischer Lupus erythematoses. CVID = variables Immundefektsyndrom.

Die Verteilung der 295 Bilddatensätze auf diese 10 Indikationen ergibt sich aus Abb. 7. Die häufigste Indikation zur MRT-Untersuchung in der erstellten Datenbank stellten Bewusstseinsstörungen unterschiedlicher Genese dar. Fast genauso häufig wurde die Indikation Metastasenausschluss bei einem Malignom oder Malignomausschluss beobachtet. Am dritthäufigsten war die Untersuchung zur Abklärung psychiatrische Erkrankungen, wie einer Denkstörung, Depression, oder Schizophrenie angezeigt. Am seltensten wurde kindliche Entwicklungsverzögerungen oder Fehlbildungen als Indikation erfasst.

Die Verteilung der MRT-Indikationen variierte außerdem je nach Patientenalter. So trat die Indikation Bewusstseinsstörung in der Erhebung am häufigsten im Alter zwischen 10 und 19 Jahren auf. Psychiatrische Erkrankungen indizierten eine Abklärung zumeist im Patientenalter zwischen 30 bis 39 Jahren. Die Häufigkeit der Indikation Metastasenausschluss/Malignomausschluss stieg mit dem Patientenalter an und erreichte ihren Gipfel in der Altersgruppe zwischen 50 und 59 Jahren. Auch motorische Störungen wurden überwiegend in dieser Altersgruppe abgeklärt. Cephalgien hingegen stellten häufiger in jüngeren Altersgruppen zwischen 10-29 Jahren ein Indikationsgrund dar.

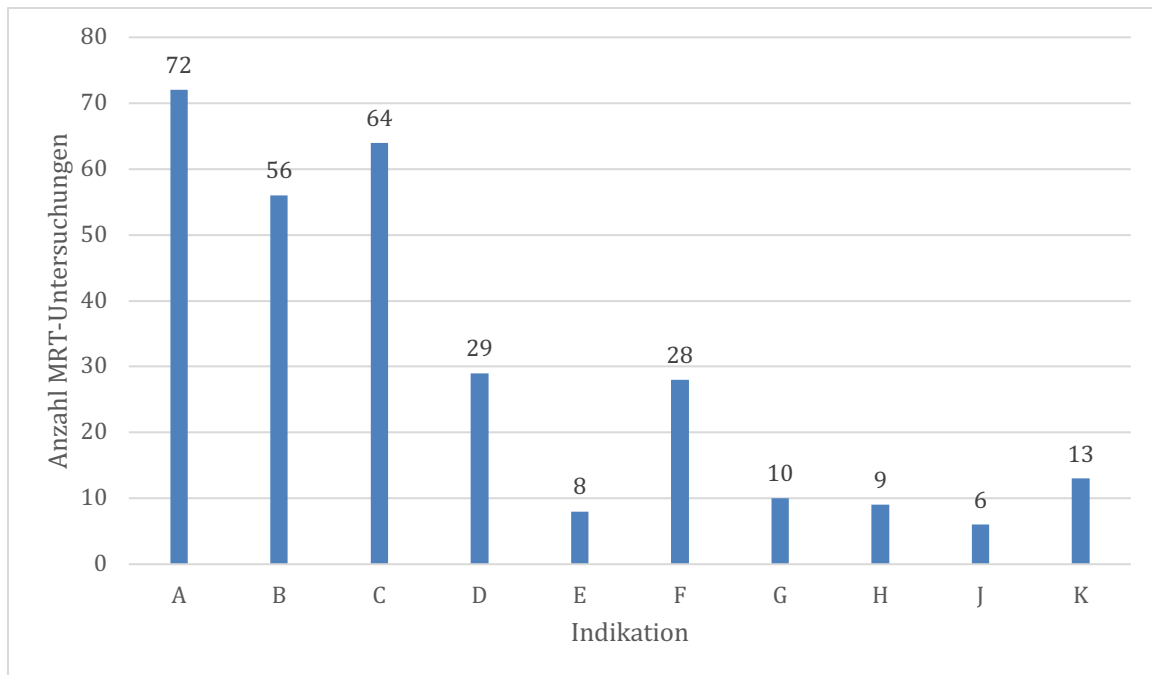


Abb. 7: Verteilung der MRT-Bilddatensätze nach Indikation. Indikationsgruppen **A**= Bewusstseinsstörung; Epilepsie, GTKA, unklarer Genese; **B**= Psychiatrische Erkrankungen: Denkstörung, Depression, Schizophrenie; **C**= Metastasenausschluss bei Malignom, Malignomausschluss; **D**= Cephalgie (ggf. mit Begleitsymptomatik), Migräne; **E**= Sehstörungen (ggf. mit Begleitsymptomatik); **F**= Motorische Störungen (Parese, Myoklonien, Faszikulationen), ggf. mit Begleitsymptomatik, auch autonome Störungen; Parkinson/Parkinsonoid; **G**= Entzündliche ZNS/System-Erkrankungen (SLE, CVID); **H**= Sensibilitätsstörungen (Dysästhesie, Schmerz); **J**= Kindliche Entwicklungsverzögerung, Fehlbildungen; **K**= Nicht zuzuordnen; Seltene.

Die genaue Verteilung der MRT-Indikationen auf die Altersgruppen ist aus Abb. 8 zu entnehmen.

Auch wenn sämtliche initial erhobenen Bilddatensätze die Anforderungen erfüllten, eigneten sich nicht alle Daten zum Trainieren der neuronalen Netze. MRT-Bilddatensätze von Patienten jünger als 10 Jahre mussten von der Aufnahme ausgeschlossen werden. Hier war zum einen keine hinreichende Anzahl von Bilddatensätzen vorhanden, zum anderen wick die Form des kindlichen Gehirns zum Teil noch erheblich von der des Erwachsenen ab. Die Indikationsgruppe K (Kindliche Entwicklungsverzögerung, Fehlbildungen) entfiel somit, da alle zugehörigen MRTs zur Altersgruppe 0 bis 9 Jahre gehörten.

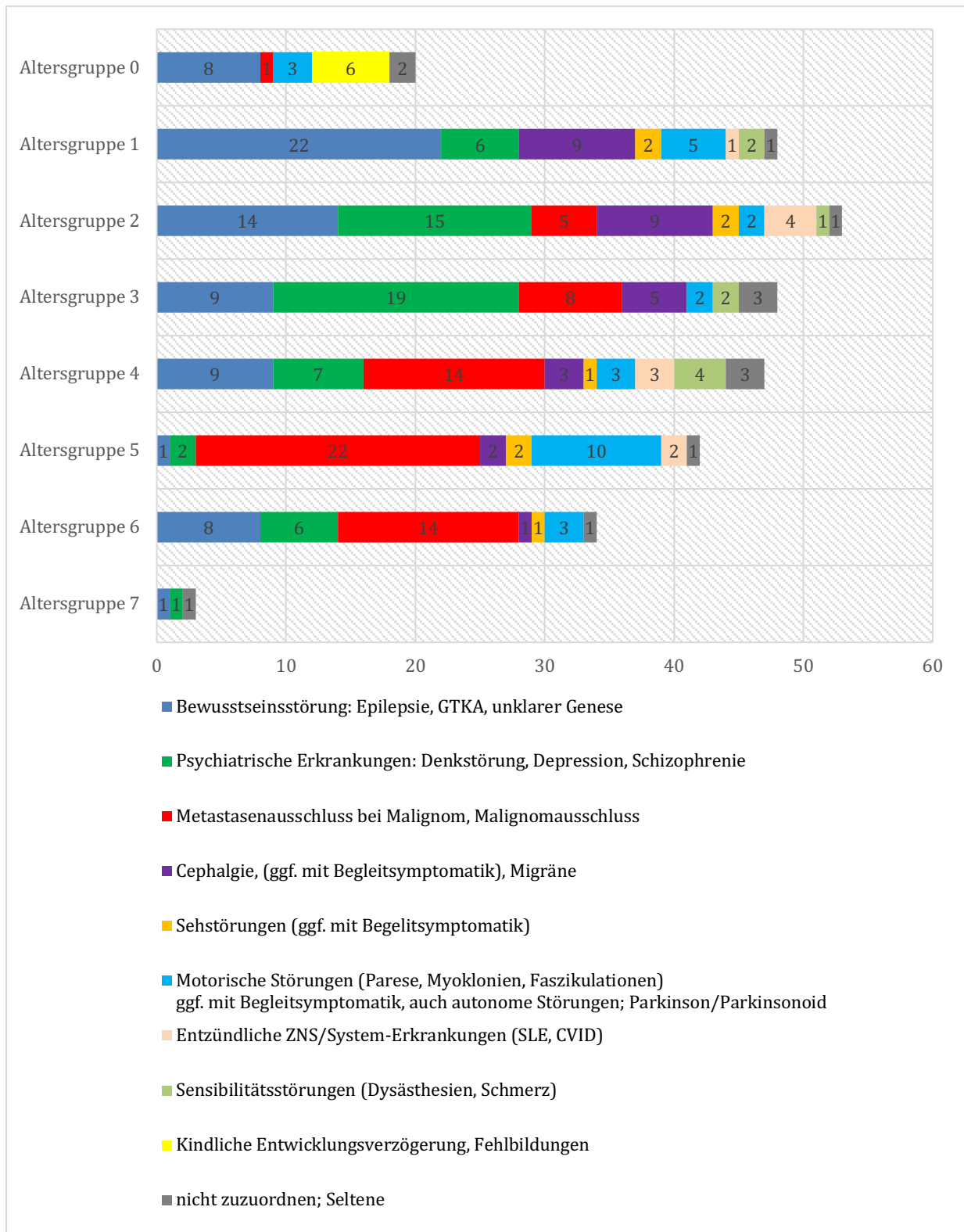


Abb. 8: Verteilung der MRT-Indikationen nach Altersgruppen. GTKA = generalisierter tonisch-klonischer Anfall. SLE = systemischer Lupus erythematoses. CVID = variables Immundefektsyndrom.

Ebenfalls nicht aufgenommen wurden Bildgebungen von Patienten älter als 69 Jahre. Ursächlich hierfür war die nicht ausreichende Anzahl unauffälliger Bildgebungen. Somit

wurden schließlich 272 Bilddatensätze der Altersgruppen 1 bis 6 zum Trainieren und Testen der neuronalen Netze ausgewählt. Das Patientenalter lag bei 10 bis 69 Jahren.

4.2 Vorbereitung der Datenauswertung

Vor der automatisierten Segmentierung durch FreeSurfer mussten die MRT-Untersuchungen anonymisiert und exportiert werden. Die Schnittbilder wurden deshalb zur Anonymisierung mit einem eindeutig zuzuordnenden Schlüssel im DICOM-Format versehen. Anschließend erfolgte der Export der Daten aus der Bildbetrachtungs-Workstation mittels der Software IMPAX EE (Release 20) auf die Linux-Workstation. Um diese exportierten Daten verwenden zu können, musste dann ein Transfer in ein für die wissenschaftliche Datenbank verwendbares Format erfolgen. Die Original-Bilddatensätze befanden sich in einem dafür nicht geeigneten DICOM-Dateiformat. Um den Zugriff von FreeSurfer auf die Dateien zu ermöglichen, wurden daher alle Bilddatensätze von DICOM in das sogenannte „NIfTI“-Dateiformat (*.nii) transformiert. Dieses Format eignete sich zum Speichern von volumetrischen MRT-Daten, wie den vorliegenden MPR-Datensätzen.

4.3 Automatisierte Segmentierung der MRT-Datensätze

Nach der Transformation führte FreeSurfer die Segmentierung der Bilddatensätze durch. Die Segmentierung eines einzelnen MRT-Datensatzes mit FreeSurfer dauerte ungefähr 8 Stunden. Es wurden hierbei 25 zu segmentierende Gehirnregionen definiert, sowie eine 26. Region als Repräsentant für den Hintergrund des Bildes, d.h. für alle Bildanteile, die kein Gehirngewebe darstellten. Die von FreeSurfer erstellten Segmentierungskarten wurden anschließend in den originalen MRT-Bildbereich projiziert. Alle Bildpunkte der Segmentierung wurden dann anhand ihrer Identifikatorwerte bzw. den Labels mit ganzzahligen Werten für jede einzelne anatomische Region besetzt (Bsp.: Label 12 = linker Hippocampus). Diese dadurch entstandenen artifiziellen Segmentierungs-Volumendatensätze konnten als probabilistische Volumendatensätze verstanden werden, bei dem jedem Voxelwert eine Sicherheit mit der Wahrscheinlichkeit $P=1$ zukam. Das heißt, dass der Voxelwert sich sicher einer anatomischen Region zuordnen ließ. Der ganzzahlige Wert entsprach somit dem Identifikatorwert des Segments (z.B. Label 12) und die Ganzzahligkeit dem Wahrscheinlichkeitswert. Das bedeutet beispielsweise, für den Identifikatorwert bzw. das Label 12 lag der ganzzahlige

Wahrscheinlichkeitswert von 0-1 zwischen 11 und 12. Dem Identifikator 12 war somit folglich die Wahrscheinlichkeit $P=1$ zuordnet. Die so modifizierten Volumendatensätze mit ihren jeweiligen FreeSurfer-Segmentierungen konnten nun zum Trainieren und Testen der Netzwerk-Strukturen genutzt werden.

4.4 Training der neuronalen Netze

Das Training der neuronalen Netze erfolgte mit 150 Trainingsdatensätzen, sowie 30 Validierungsdatensätzen. Die Zuordnung zu den einzelnen Datensätzen erfolgte für jede Altersgruppe 1-6 getrennt gleichmäßig durch Indizierung mit einem Zufallszahlengenerator. Insgesamt betrug die Trainingsdauer der neuronalen Netze 8 Tage.

Abb. 9 zeigt die Dynamik der iterativen Anpassung der fünf Netzmodelle mittels Backpropagation in der Trainingsphase. Die Überprüfung der Genauigkeit basierte hierbei auf der wiederholten, zeitweiligen Segmentierung der Validierungsdatensätze und dem anschließenden Vergleich mit den bekannten FreeSurfer-Segmentierungen.

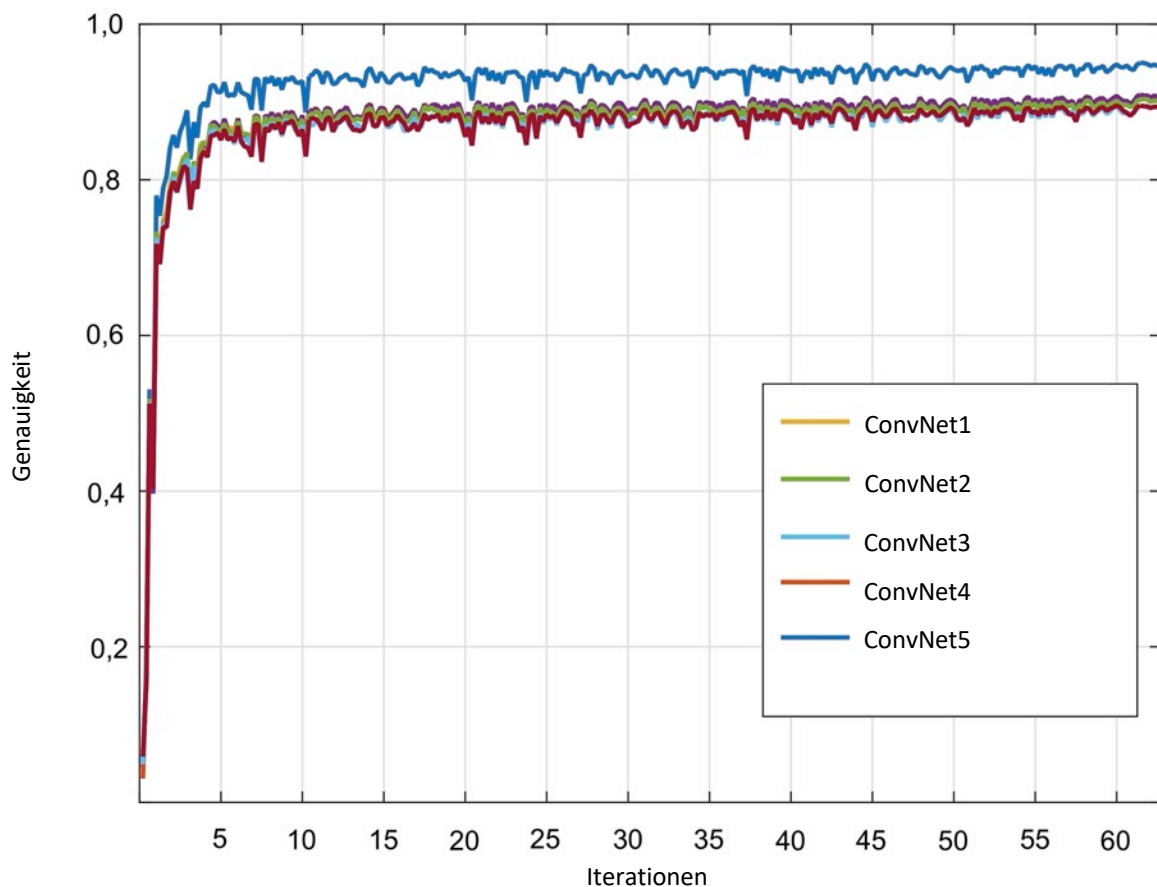


Abb. 9: Dynamik der iterativen Adaptation der Netzmodelle in der Trainingsphase. Genauigkeit = Differenzwert aus Subtraktion des Ausgabefehler der Segmentierung von der optimalen Segmentierungsübereinstimmung (1,0).

Alle Netzwerke zeigten eine stabile Konversion mit den FreeSurfer-Ergebnissen. Das bedeutete, dass sie mit zunehmender Anzahl an Iterationsschritten eine immer präzisere Segmentierung der Validierungsdatensätze ausführten. Wie aus Abb. 9 ersichtlich, minimierte sich der relative Fehler der Netzsegmentierungen äußerst schnell. So konnten die wesentlichen Anpassungen der Netzwerkarchitektur mittels Backpropagation bereits in dabei den ersten 3 bis 4 Iterationsschritten vollzogen werden. Nach 63 Iterationsschritten wurde die Trainingsphase der Netze beendet, da die Änderungsrate des Fehlers nur noch sehr gering war.

4.5 Anwendung der neuronalen Netze

Der Test der neuronalen Netze erfolgte mit 92 Test-MRT-Datensätzen. Es konnte eine insgesamt kontinuierliche Steigerung der Segmentierungsgenauigkeit mit jedem neuen Netzwerkmodell beobachtet werden. Bis auf wenige Ausnahmen führte das Faltungsnetz ConvNet5 die präzisesten Segmentierungen der verschiedenen Gehirnareale durch. Pro Segmentierung eines MRT-Datensatzes benötigte ConvNet5 in dieser Testphase im Durchschnitt fünf Minuten. Das Ergebnis des Segmentierungsprojekts für alle 25 Gehirnregionen ist in Abb. 10 dargestellt. In allen 92 Test-Datensätzen konnte ConvNet5 sämtliche 25 Gehirnregionen mit einer hohen Korrelation (niedrigster medianer Dice-Score einer anatomischen Region $> 0,79$) zu den FreeSurfer-Ergebnissen segmentieren.

Klar umschriebene Strukturen, wie der Hirnstamm oder das Rindenband ließen sich insbesondere durch ConvNet5 äußerst genau darstellen. Die Segmentierungen durch ConvNet1 hingegen wiesen in allen Regionen die größten Ungenauigkeiten auf. Auffällig war die breite Streuung der Segmentierungsgenauigkeit des Nucleus caudatus. Vor allem ConvNet1 segmentierte dieses kleinflächige anatomische Areal unregelmäßig und mitunter sehr unpräzise. Auch die Fläche der Amygdala wurde von sämtlichen Netzen deutlich schlechter segmentiert als die anderen anatomischen Areale. Dies betraf sowohl die Amygdala in der linken, als auch in der rechten Gehirnhälfte.

Die Durchführung der Ähnlichkeitsanalyse zwischen den Netz-Segmentierungen mit den FreeSurfer-Segmentierungen mittels des Dice-Scores wird anhand der Fläche des Putamens in Abb. 11 dargestellt. Bei der Überlagerung der Segmentierungen von FreeSurfer und dem Faltungsnetz ConvNet5 zeigten sich hierbei lediglich geringfügige Abweichungen von 1-2 Voxel, was eine hohe Segmentierungsqualität von ConvNet5 nahelegte.

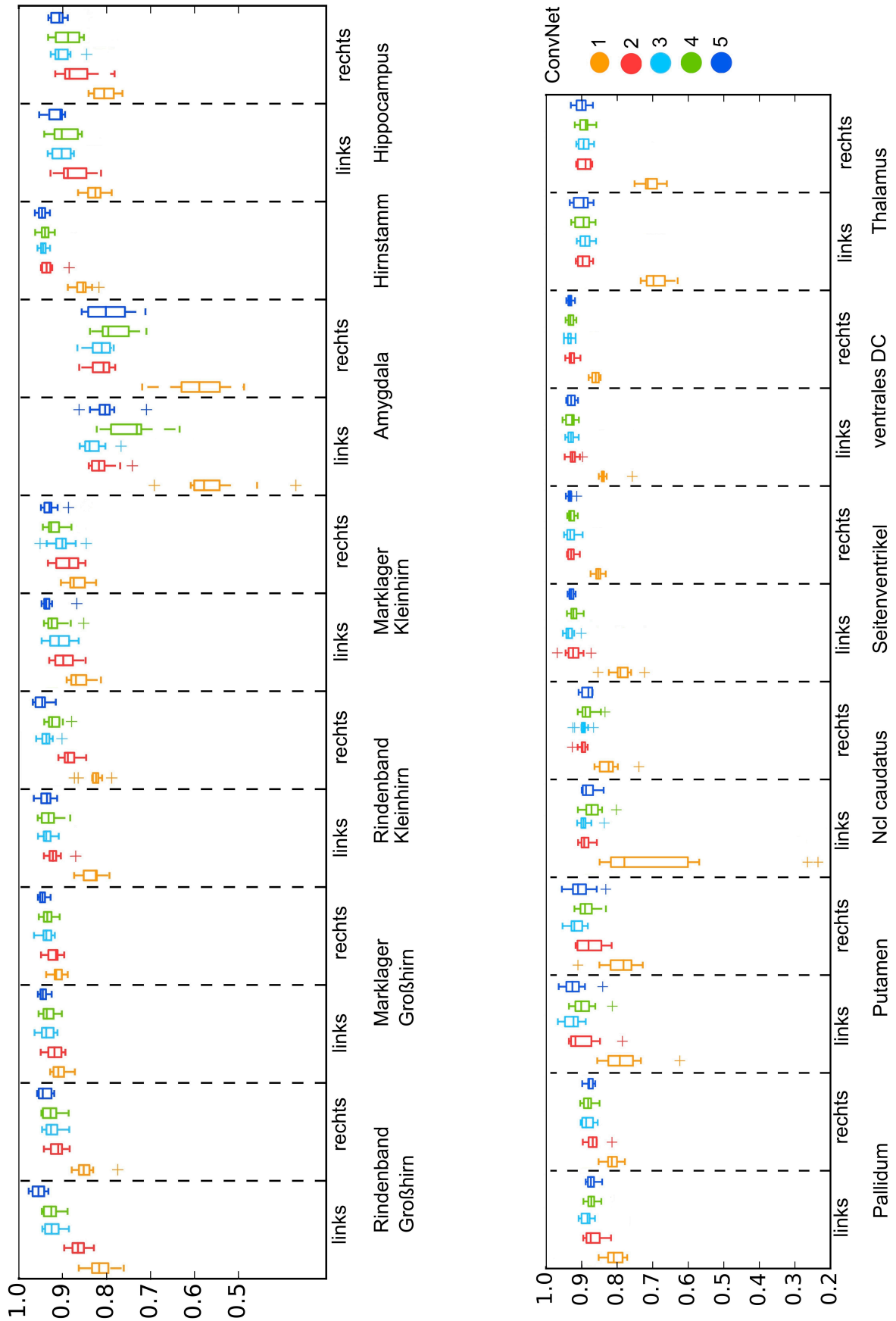


Abb. 10: Genauigkeit der Gehirnvolumensegmentierung durch die Netzmodelle ConvNet1 - 5. Darstellung der anatomischen Areale auf der Abszissenachse, Dice-Score auf der Ordinatenachse. Farbliche Codierung der Netzmodelle siehe Legende oben rechts. DC = Diencephalon.

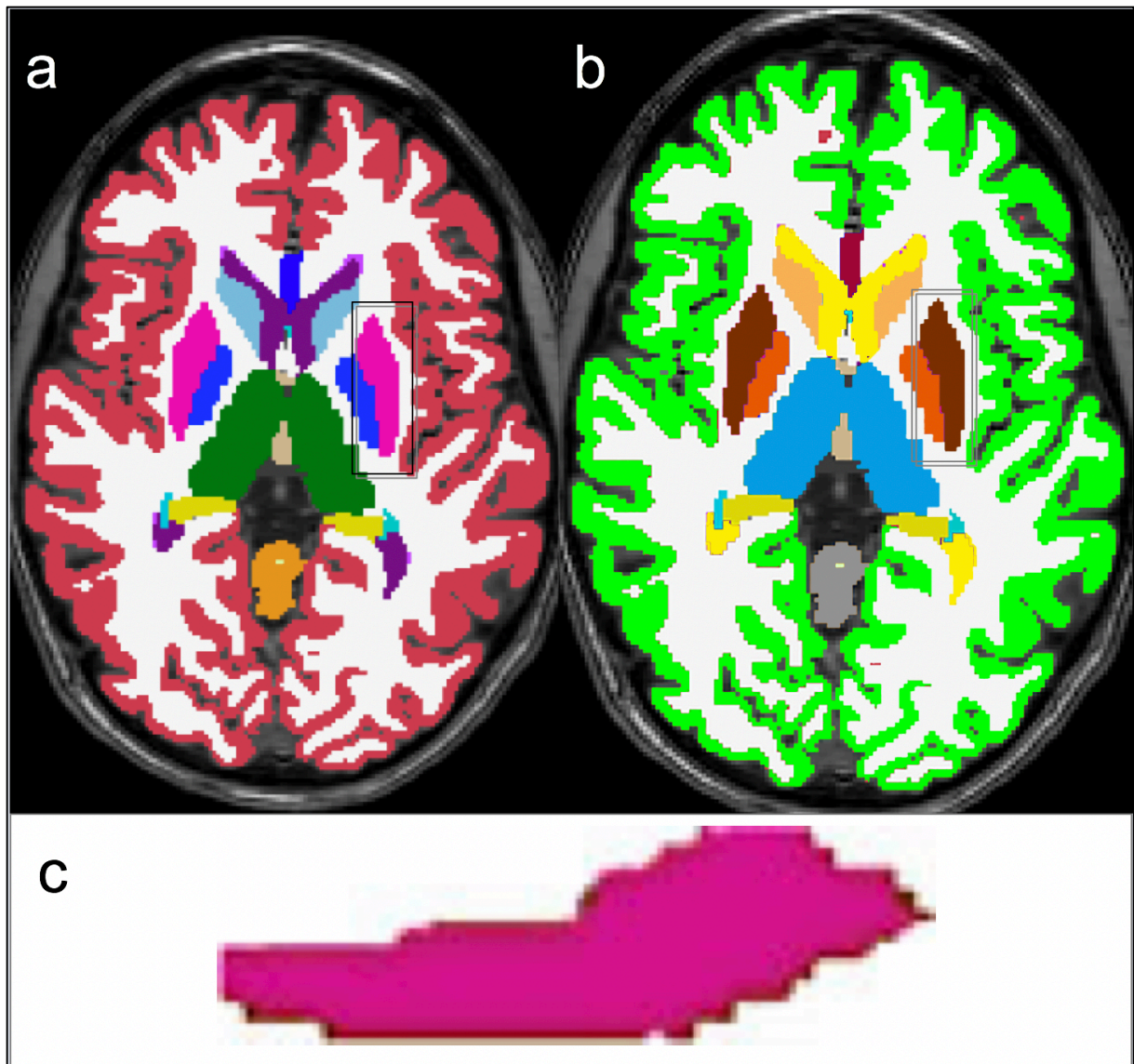


Abb. 11: Vergleich Segmentierung FreeSurfer vs. ConvNet5 in der Testphase: (a) Segmentierung des Gehirns mittels FreeSurfer; (b) Segmentierung des Gehirns mittels ConvNet5; (c) Überlagerung der beiden Segmentierungen der anatomischen Region Putamen: minimale Differenzen von 1-2 Voxel zwischen den Segmentierungen.

Für ConvNet5 betrug der mediane Dice-Score sämtlicher Gehirnregionen 0,93 (genaue Aufteilung nach anatomischen Regionen: siehe Abb. 10) mit einer Standardabweichung von 0,05. Damit erzielte ConvNet5 die höchsten Dice-Scores und erstellte folglich die genauesten Segmentierungen. Große Unterschiede in der Segmentierungsqualität offenbarte dagegen vor allem ConvNet1, was sich durch die breite Streuung der betreffenden Dice-Scores bemerkbar machte. Auch der mediane Dice-Score bei Betrachtung sämtlicher Segmentierungen aller Gehirnareale lag für ConvNet1 deutlich unter dem Niveau der anderen Netzmodelle (siehe Abb. 12). Erst die Verwendung lernfähiger, veränderbarer Netzwerkarchitekturen (ab ConvNet3), führte zu einem deutlichen Anstieg in der Übereinstimmung der Segmentierungen mit den FreeSurfer-Ergebnissen; der mediane Dice-Score stieg auf über 0,9.

Zudem führte der zusätzliche Einsatz faltender Schichten in den neuronalen Netzen (ab ConvNet4) zu einer weiteren Verbesserung der Segmentierungsgenauigkeit. Der Vergleich der Leistungsstärke von ConvNet3 (medianer DSC 0,905; ohne faltende Schichten) und ConvNet5 (medianer DSC 0,915; mit faltenden Schichten) verdeutlichte diese Verbesserung.

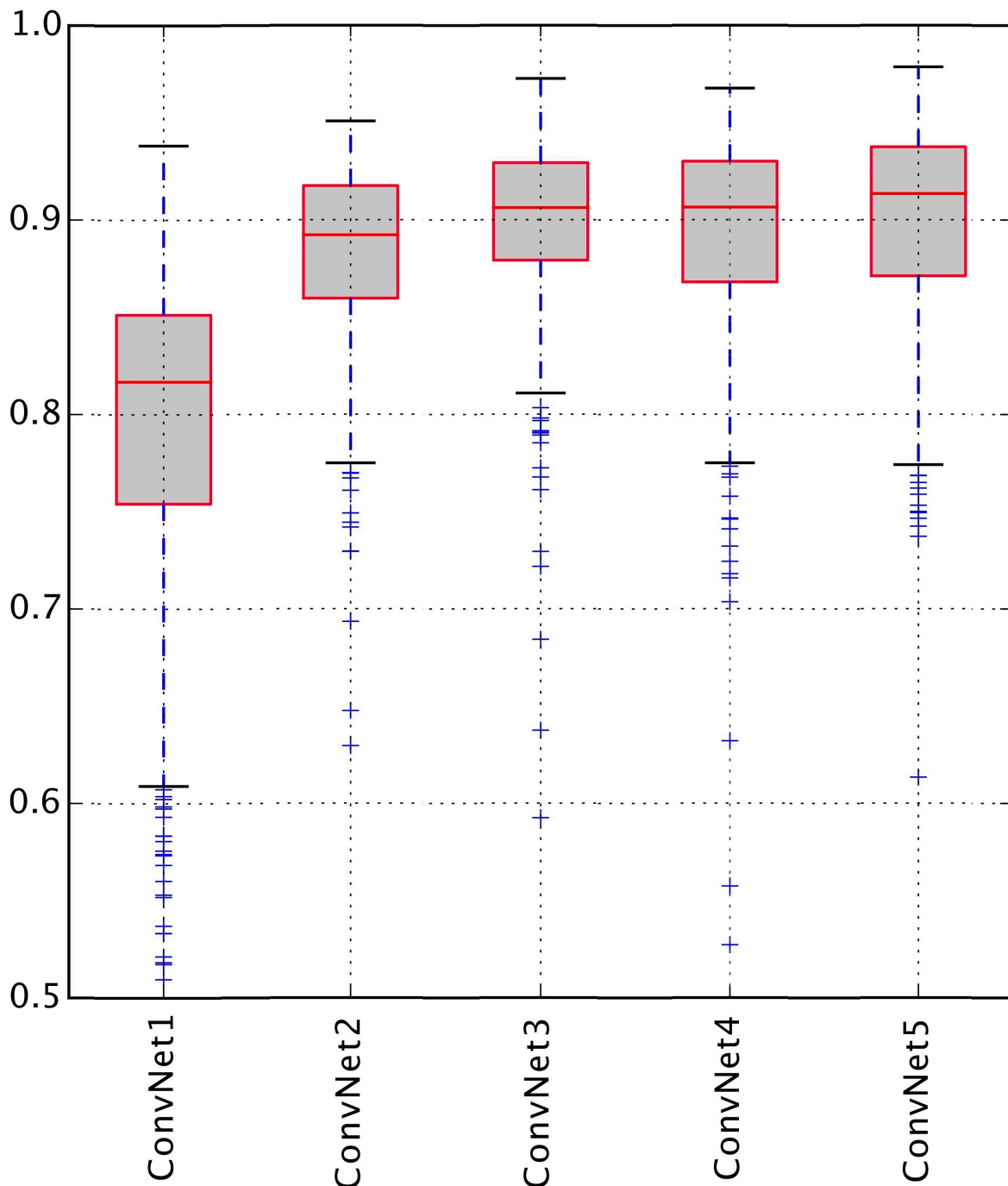


Abb. 12: Streuung der Segmentierungsergebnisse der verschiedene Netzmodelle in der Testphase: Darstellung der Dice-Scores sämtlicher 25 Gehirnregionen für die 92 Test-Datensätze. Ausreißer blau markiert. Auf der Ordinatennachse Darstellung der Segmentierungsgenauigkeit mittels des Dice-Scores; auf der Abszissenachse die Netzmodelle ConvNet1-5.

5 Diskussion

5.1 Bedeutung der Arbeit

Eine genaue Gehirnvolumensegmentierung ist von großer Bedeutung in der neurologischen Medizin, insbesondere der diagnostischen Neuroradiologie. Sie ermöglicht die präzise bildanatomische Zuordnung verschiedener Gehirnareale mit daraus folgender Objektivierung des Bildbefundes. Die Segmentierung kann darüber hinaus aber auch klinisch, beispielsweise zur Volumenverlaufskontrolle atrophischer Gehirnerkrankungen angewandt werden. Bereits vorhandene Strategien manueller, als auch automatisierter Segmentierung konnten jedoch aufgrund überlanger Prozessdauer bisher nicht in den klinischen Alltag implementiert werden.

Es wurde sich daher in der vorliegenden Arbeit mit der Softwareentwicklung künstlicher, insbesondere faltender neuronaler Netze zur schnellen und effizienten Gehirnvolumensegmentierung befasst.

Besonders wichtig hierbei war die Erstellung einer umfangreichen, jedoch gleichzeitig spezifischen Bilddatenbank aus klinikeigenen MRT-Untersuchungen des Gehirns. Auf Basis dieser Datenbank gelang es in der vorliegenden Arbeit, eine CNN-Struktur zur erfolgreichen Segmentierung von T1-Schnittbildern des Gehirns zu erstellen. Das neuronale Faltungsnetz ConvNet5 war nach der Trainingsphase in der Lage, unbekannte Schnittbilder präzise zu analysieren und segmentieren. Diese Studie ist nach bisherigem Kenntnisstand die umfangreichste Untersuchung an eigenen klinischen Gehirn-MRTs, die als unauffällig befundet wurden. Diese Arbeit basiert daher auf einem Querschnitt der klinisch zu erwartenden MRT-Bildinhalte unter Berücksichtigung verschiedener Altersgruppen.

Darüber hinaus ermöglichte ConvNet5 die Segmentierungserstellung in einer klinisch vertretbarer Nachverarbeitungszeit (fünf Minuten). Dieses Segmentierungsergebnis könnte daher im Rahmen seiner klinischen Implementierung direkt in den radiologischen Befund eingearbeitet werden. Da eine MRT-Untersuchung des Gehirns bei Ausschöpfung aller Sequenzen bis zu 20 Minuten in Anspruch nehmen kann, böte es sich an, die Segmentierung bereits während der noch laufenden Bildgebung zu starten. Dadurch läge dem befundenden Arzt bei Abschluss der MRT-Untersuchung bereits eine vollständige Gehirnvolumensegmentierung vor.

Da das neuronales Faltungsnetz jedem Bildpunkt eine entsprechende anatomischen Funktionseinheit zuordnen konnte, stünde dem Arzt im Rahmen der radiologischen Befunderhebung ein nützliches bildbasiertes Koordinatensystem zur Verfügung.

Dieses Koordinatensystem könnte zukünftig der bildbezogenen Lokalisation von Pathologien dienen, sodass Auffälligkeiten präziser im Bild zu verorten werden könnten. Der Befundbericht würde folglich nachvollziehbarer und objektiver werden. Gerade im Hinblick auf mögliche Metadatenanalysen im Rahmen großangelegter Studien könnte diese Entwicklung sehr hilfreich sein.

Es ist zu allerdings zu erwarten, dass die Segmentierung bei Strukturinhomogenitäten in den Bilddaten (u.a. Raumforderung, Infarkt, Blutung) lokal fehlschlägt, sodass diese Regionen einer weiteren Analyse zugeführt werden müssten.

Die in der vorliegenden Arbeit erzielten Ergebnisse intendieren jedoch explizit nicht, den Menschen durch eine dominante künstliche Intelligenz zu ersetzen. Vielmehr zeigen sie eine Möglichkeit auf, durch diese Technologie ärztliche Arbeitskraft im klinischen Alltag effizienter einzusetzen und redundante, zeitaufwendige Arbeitstätigkeiten verantwortungsvoll an ein CNN zu übergeben. Dazu ist es nicht nötig, dass der Arzt, respektive Radiologe bis ins letzte Detail mit der Konzeption der eingesetzten neuronalen Netzes vertraut ist, jedoch sollte er sich mit den Grundlagen dieser Technik auskennen (27). Dieses grundlegende Verständnis künstlicher Intelligenz gewährleistet die notwendige menschliche Kontrolle zukünftiger CNN-Ergebnisse durch den Arzt.

5.2 Bewertung der Ergebnisse

Grundsätzlich zeigen die vorliegenden Ergebnisse, dass eine vollständige Segmentierung von T1-gewichteten Schnittbildern des Gehirns über alle klinisch relevanten Altersgruppierungen möglich ist. Das neuronales Faltungsnetz ConvNet5 konnte innerhalb weniger Minuten eine Segmentierung in vergleichbarer Genauigkeit zur Referenzsoftware FreeSurfer zu erstellen. Zudem war die Software in der Trainingsphase äußerst schnell in der Lage, seine Strukturen hinsichtlich eines möglichst akkuraten Segmentierungsergebnis zu modifizieren. Mittels Backpropagation erzielte das Netz bereits nach fünf Iterationsschritten vielversprechende Ergebnisse.

Es ist jedoch darauf hinzuweisen, dass nicht jede Art künstlicher neuronaler Netze die Aufgabe der Segmentierung suffizient ausführen kann. Vielmehr ist das Segmentierungsergebnis stark

abhängig von der jeweiligen Netzarchitektur. Es ergibt sich aus den vorliegenden Ergebnissen, dass eine Bilddatenverarbeitung mittels einfacher logistischer Regression ungeeignet für eine derart komplexe Problemstellung ist. Neuronale Netze, im Besonderen faltende neuronale Netze, eignen sich hingegen hervorragend zur Segmentierung. Je vielschichtiger der Netzaufbau und je komplexer die Verbindungen zwischen diesen Schichten, desto genauer werden die jeweils erzielten Ergebnisse.

Hinsichtlich der speziellen Architektur faltender neuronaler Netze wird zudem deutlich, dass die Segmentierungsqualität nur bei ausreichender Anzahl der Faltungsebenen schnell und zufriedenstellend verbessert werden kann. Es ist somit anzunehmen, dass vielschichtige, faltende Konstrukte, wie ConvNet5 hervorragend geeignet sind, komplexe Segmentierungsaufgaben präzise auszuführen. Ein möglicher Grund hierfür ist die zunehmende Abstraktion mit zunehmender Anzahl der Faltungsebenen. Wird der primäre Bildinhalt durch viele Faltungskerne bearbeitet, bevor er in die vollständig verschalteten Schichten des Netzes eingeleitet wird, kann das Faltungsnetz sowohl robustere, als auch präzisere Segmentierungen erstellen.

Der entscheidendste und gleichzeitig schwierigste Schritt bei der Entwicklung eines neuronalen Netzes ist die Durchführung eines erfolgreichen Trainings. Hierbei stellt sich eine Vielzahl weiterer Fragen, beispielsweise hinsichtlich der besten Filterkerngröße oder der effektivsten Auswahl der Trainings-Bilddatensätze.

Durch die Anwendung von Max-Pooling und Batch-Normalisierung wurde eine erstaunlich steile Lernrate erreicht, sodass bereits nach fünf Iterationsschritten ein zufriedenstellendes Segmentierungsergebnis durch das Netzmodell ConvNet5 erreicht werden konnte. Es ist daher anzunehmen, dass die Modifikation der Netzwerkstrukturen mit derartigen Erweiterungen, wie Max-Pooling und Batch-Normalisierung von Vorteil für die Segmentierung ist. Die im Rahmen dieser Arbeit erstellte, umfangreiche Datenbank, sowie der Einsatz von Dropout konnten darüber hinaus eine Überanpassung des Faltungsnetzes ConvNet5 verhindern, sodass die Segmentierungsergebnisse robust blieben. Die Segmentierungsgenauigkeit war somit unabhängig davon, ob die MRT-Untersuchung beispielsweise aufgrund einer Depression oder eines ersten generalisierten tonisch-klonischen Anfall durchgeführt wurde.

Obwohl ConvNet5 in dieser Studie die meisten Faltungsebenen besaß, konnte auch dieses Netz keine gänzlich kongruenten Segmentierungen im Vergleich zu FreeSurfer erstellen. Diese

festgestellten Unterschiede zwischen den Segmentierungen sind im Wesentlichen auf zwei Ursachen zurückzuführen. Erstens unterliegen einige Gehirnareale aufgrund ihrer strukturellen Beschaffenheit immanenten Schwierigkeiten bei der Segmentierung. Beispielweise stellte sich die Amygdala radiologisch im T1-gewichteten Bild als eine uneinheitliche Mischung grauer und weißer Substanz dar. Der Globus pallidus wiederum wies beim Erwachsenen oft Mineralisationen auf, wodurch es zu Störungen der Kontrastierungen in der T1-Wichtung kommen konnte. In beiden Fällen konnten die primären Filter der neuronalen Netze die Gehirnstrukturen in den MRT-Schnittbildern nur unzureichend erfassen. Dies spiegelte sich am Ende in qualitativ schlechteren Segmentierungsergebnissen der betroffenen Areale wider.

Zweitens sind einige darzustellende Gehirnareale als Strukturen von nur äußerst geringer Größe. Dadurch kann sich der Partialvolumeneffekt negativ auf die MRT-Qualität auswirken. Dies ist eine inhärente, methodisch bedingte Ungenauigkeit bei der Erstellung von Tomografien. Nähert sich die Dicke einer Struktur der Schichtdicke der MRT, wird es unter Umständen nur noch anteilig in den Schnittbildern erfasst. So ist es zu erklären, dass in der vorliegenden Studie zum Beispiel die Segmentierung des kleinen Nucleus caudatus deutlich schlechter gelang, als die Abgrenzung des großflächigen Marklagers.

Zusammenfassend können vor allem die Segmentierungsergebnisse von ConvNet5 als sehr vielversprechend beurteilt werden. Bis das neuronale Faltungsnetz im klinischen Alltag einsetzbar sein wird, sind jedoch noch weitere Trainingswiederholungen mit entsprechenden Optimierungen nötig.

5.3 Bewertung der Methodik

Die Erstellung eines künstlichen neuronalen Netzes stellt hohe Anforderungen an Programmarchitektur und Trainingsdatenbank.

Der große Nutzen der zur Konstruktion der neuronalen Netzwerke verwendeten TensorFlow-Bibliothek besteht darin, dass eine einmal beschriebene Rechenvorschrift auf alle nötigen Rechenoperationen in den Schichten des Netzes angewendet wird. Dies beschleunigt die die Evaluation der jeweiligen Funktionen, wodurch die Rechendauer erheblich verkürzt wird. Darüber hinaus reduziert die Verwendung der TensorFlow-Bibliothek die nötigen Programmierungsschritte enorm.

Ein entscheidender Vorteil der hier vorliegenden Arbeit ist zudem die Größe der aus eigenen klinischen Daten zusammengestellten Bilddatenbank. Nach bisherigem Kenntnisstand gibt es kein CNN zur Gehirnvolumensegmentierung, welches mit einer größeren, eigens erstellten Datenbank aus klinischen Primärdaten trainiert wurde. In einigen Studien wurden zwar gelegentlich größere Register verwendet (7), jedoch handelte es sich dabei um selektierte Bilddaten aus öffentlich zugänglichen Datenbanken. Die Vergleichbarkeit dieser Datenbanken mit dem klinischen Alltag wurde dabei jedoch nicht untersucht.

Auch die im Rahmen dieser Arbeit verwendete Datenbank ist unter Umständen nicht vollumfänglich in der Lage, den klinischen Alltag widerzuspiegeln, da sie hinsichtlich schlechter Bildqualität bereinigt wurde. Abgesehen von der Eliminierung qualitativ sehr schlechter Bildgebungen ist jedoch durchaus von einer realistischen Zusammenstellung unauffälliger Bildgebungen auszugehen. Die große Variabilität der Bilddatensätze wurde zudem gesichert, indem auch Normvarianten anatomischer Strukturen akzeptiert und gewisse inapparente Pathologien innerhalb eines definierten Toleranzbereichs in den Bildgebungen zugelassen wurden. Bei der Zusammenstellung der Patientendatenbank wurde außerdem ausreichende Alters- und Indikationsheterogenität sichergestellt. Die Datensätze waren daher annähernd gleichmäßig auf die Altersdekaden zwischen 10-69 Jahren verteilt, sodass die Segmentierungsqualität weitestgehend unabhängig vom Alter des Patienten gemacht werden konnte. Zusätzlich zeichnete sich die Datenbank durch eine breite Streuung der Indikationen zur MRT-Untersuchung aus. Dadurch konnte verhindert werden, dass die Netze für das menschliche Auge nicht ersichtliche Gesetzmäßigkeiten oder Pathologiemuster einer Patientengruppe aus Bildgebungen gleicher Indikation extrahieren konnten. Einbußen im Segmentierungsergebnis bei abweichenden Indikationen wären eine mögliche Folge gewesen.

Die kurze Segmentierungsdauer pro MRT ist unter anderem auf den Einsatz leistungsstarker Hardware zum Ausführen der notwendigen Rechenoperationen zurückzuführen. Daher kann die Verwendung eines anspruchsvollen Grafikprozessors als geeignetes Mittel für die angestrebte Senkung der benötigten Prozessdauer pro Segmentierung beurteilt werden.

5.4 Kontext in der aktuellen Studienlage

Convolutional Neural Networks (CNNs) werden aktuell in der medizinischen Forschung im Hinblick auf verschiedenste Anwendungsmöglichkeiten unter anderem in der Dermatologie

(1), Kardiologie (2) und Radiologie (3) geprüft. Auch in der Neuroradiologie erfährt die mögliche Implementierung neuronaler Netze immer größere Beachtung. Neben der in der vorliegenden Arbeit untersuchten Gehirnstrukturerkennung gibt es weitere vielversprechende Forschungsansätze, wie beispielsweise im Bereich Gehirntumorerkennung (28) oder Läsionsdetektion in Gehirn-Bildgebungen (29).

Es ist unverkennbar, dass die korrekte Analyse und Eingrenzung anatomischer Areale im Gehirn ein wichtiger Grundstein für die Zuordnung von Pathologien, wie zum Beispiel Tumoren oder Läsionen, ist. Somit ist diese Arbeit nicht nur ein wichtiger Beitrag zur bildanatomischen Strukturerkennung, sondern auch zur darauf aufbauenden Pathologiedetektion und -differenzierung in einer Bildgebung.

Bisherige Studien zur vollautomatisierten Gehirnvolumensegmentierung belegen deutlich die zunehmende Bedeutung von Convolutional Neural Networks auf dem Gebiet der Neuroanatomie (8)(9)(10)(11)(12). Im Gegensatz zu den meisten bisher publizierten Arbeiten trainierten die Netze in der vorliegenden Arbeit jedoch auf Grundlage eigener großen Primärdatenmenge durch die Verwendung von eigenen MRT-Bildgebungen aus dem klinischen Alltag. Dies trägt wichtige weiteren Informationen auf dem Weg zur zukünftigen Implementierung von CNNs in den klinisch-radiologischen Arbeitsalltag bei.

5.5 Limitationen der Arbeit

Einen Schlüsselschritt beim erfolgreichen Trainieren von Convolutional Neural Networks stellt die Auswahl der dargebotenen Trainingsbilddatensätze dar. Obwohl großer Wert auf größtmögliche Heterogenität hinsichtlich Alter und MRT-Indikationen gelegt wurde, kann die in der vorliegenden Arbeit verwendete Bilddatenbank angesichts der enormen Bandbreite von Gehirnstrukturvariabilitäten keinen gänzlichen Anspruch auf Vollständigkeit erheben. So weicht die Anatomie eines Neugeborenen- bzw. kindlichen Gehirns erheblich von der eines Erwachsenen, mitunter hochbetagten Menschen ab. Dies hätte die gemeinsame, korrekte Segmentierung durch das gleiche CNN erheblich erschwert. Deshalb wurde das zulässige Patientenalter für die vorliegende Studie auf 10-69 Jahre begrenzt. Zudem standen außerhalb dieser Altersspanne kaum Bilddatensätze ohne Pathologien zur Verfügung.

Darüber hinaus ist zu betonen, dass auch FreeSurfer (verglichen mit manueller Segmentierung) nicht vollkommen fehlerfrei segmentiert. Eventuelle Segmentierungsfehler durch FreeSurfer waren jedoch nicht Gegenstand dieser Untersuchungen. Vielmehr wurde in

dieser Arbeit ermittelt, inwieweit ein künstliches neuronales Netz FreeSurfer-Segmentierungen in kurzer Zeit imitieren bzw. erlernen kann. Um eine genauere anatomische Segmentierung zu erreichen, hätten die FreeSurfer-Segmentierungen durch einen Betrachter manuell korrigiert und optimiert werden müssen, bevor sie für das Training eines neuronalen Netzes verwendet wurden.

Ferner erfolgte die Segmentierung durch FreeSurfer ausschließlich anhand der Default-Parametereinstellungen. Die Auswirkungen von Parameterveränderungen auf die Segmentierung wurden nicht untersucht. Es ist jedoch nicht ausgeschlossen, dass etwaige Modifikationen dieser Parameter zur Verbesserung der FreeSurfer-Segmentierungsqualität führen könnte. Eventuell könnte dies besonders die FreeSurfer-Segmentierungen älterer Gehirnbildgebungen verbessern, da eine angemessenere Berücksichtigung altersspezifischer Abweichungen ermöglicht würde. Hiervon würde in der Folge auch die Segmentierungsqualität der neuronalen Netze profitieren, da sie auf der Basis erlernter FreeSurfer-Ergebnisse arbeiten.

5.6 Ausblick

Die vorliegende Arbeit bietet vielfältige Möglichkeiten hinsichtlich weiterer Forschungsvorhaben. Im Vordergrund möglicher Anschlussarbeiten steht hierbei die Ausarbeitung neuer Deep-Learning-Architekturen angesichts des enormen Entwicklungspotenzials.

Weitere Netzwerke gleich welcher Art sollten immer unter Berücksichtigung neuester Hardware trainiert und getestet werden, da in diesem Bereich stetige technische Fortschritte zu erwarten sind. Sowohl die aktuelle Entwicklung immer leistungsstärkerer Grafikprozessoren (GPUs), als auch die Verschaltung mehrerer GPUs zu einem Verbund, einem sogenannten „Cluster“, könnten zukünftig zu einer zusätzlichen Verkürzung der Rechenzeiten führen. Durch sogenannte „Inferenz“ könnte es nicht nur zu einer weiteren Beschleunigung der Netzentwicklung mittels Backpropagation kommen, sondern auch zu einer kürzeren Prozessdauer pro Segmentierung in der Anwendungsphase. Inferenz bezeichnet in diesem Zusammenhang das Verknüpfen verschiedener gelernter Regeln und Folgerungen, sowie deren Anwendung auf neue, unbekannte Daten durch die GPUs im Cluster. Dadurch könnten Rechenzeit und -ressourcen weiter eingespart werden.

Ferner bietet es sich an, die Auswirkungen einer weiteren Erhöhung der Trainingsbilddatensätze auf das Segmentierungsergebnis eines neuronalen Netzes zu beobachten. Bisher ist nicht geklärt, in welchem Bereich die jeweils optimale Bilddatenbankgröße für neuronale Netze abhängig von seiner Komplexität liegt. So ist unklar, ob Vergrößerungen der Bilddatenbank zu einer fortwährenden Steigerung der Netz-Segmentierungsqualität führen würden. Ebenso wäre es möglich, dass ein neuronales Netz ab einem bestimmten Punkt mit der Extraktion der zu lernenden Bildparametern bzw. -merkmale überfordert ist. Daher erscheint weniger die bloße Masse der Trainingsbeispielen ausschlaggebend, als vielmehr die Anzahl der darin enthaltenen Merkmale, die das Netz erlernen bzw. extrahieren muss. Potenziell erhöht sich mit steigender Anzahl der Trainingsbilddatensätze ebenfalls die Anzahl der Parameter in den Schichtbildern. Daher bleibt abzuwarten, ob die fulminante Einspeisung tausender MRT-Bildgebungen zur Entwicklung neuronaler Netze zielführend sein kann.

Hinsichtlich weiterer Anschlussarbeiten bietet sich außerdem die Untersuchung der Segmentierungsqualität des Faltungsnetzes ConvNet5 bei Verwendung einer international genutzten Datenbank an. Hierfür könnte beispielsweise ADNI (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative⁴) verwendet werden. Diese Datenbank dient der Verbesserung klinischer Studien zur Prävention und Therapie der Alzheimer-Krankheit. Durch die Segmentierung von ADNI-Bilddatensätzen mittels ConvNet5 ergäbe sich die Möglichkeit, seinen Umgang mit pathologischen MRT-Schnittbildern zu untersuchen. Falls es zusätzlich gelänge, die in der vorliegenden Arbeit verwendete Bilddatenbank mit ADNI zu kombinieren, ohne dass die Segmentierungsqualität des Faltungsnetzes absinkt, würde dies zu einer erheblichen Steigerung der Alltagstauglichkeit beitragen. Schließlich weisen einige MRT-Untersuchungen im klinischen Alltag mitunter deutliche Abweichungen von der trainierten Norm auf. Dieser Umstand sollte jedoch im Idealfall zukünftig nicht zu einer wesentlichen Verschlechterung der Leistung des Netzes führen.

Darüber hinaus wäre es auch denkbar, ein CNN auf die Erkennung spezifischer Pathologien zu trainieren. Die hierfür gezielt akquirierten Bilddatensätze mit charakteristischen Pathologien könnten mit den klinischen Outcome-Parametern der jeweils durchgeführten Behandlungen verknüpft werden. Denkbare Parameter wären hierbei unter anderem Überlebensrate, Grad der verbleibenden Funktionseinschränkung und Prognose. Dadurch könnte untersucht

⁴ Verfügbar unter: <https://ida.loni.usc.edu/login.jsp?project=ADNI>

werden, inwiefern ein Convolutional Neural Network auf Bilddatenbasis in der Lage ist, eine Aussage zu einem wahrscheinlichen Therapieergebnis zu treffen. Diese Aussage könnte möglicherweise Einfluss auf das ärztliche Handeln, mithin die Entscheidung für eine bestimmte Therapieoption, bis hin zur Therapieeinstellung nehmen. Es ist zu erwarten, dass in diesem Zusammenhang eine kritische ethische Debatte bezüglich möglicher Anwendungslimitationen neuronaler Faltungsnetze in der Medizin geführt werden muss.

Zuletzt muss betont werden, dass es vorrausichtlich anhaltender Bemühungen bedürfen wird, die Segmentierungsqualität von bereits erstellten neuronalen Faltungsnetzen aufrecht zu erhalten. Dies liegt daran, dass es im Verlauf der Zeit zu sukzessiven Veränderungen der verwendeten Eingabemodalitäten (in diesem Fall T1) aufgrund technischer Verbesserungen kommen könnte. Um dem vorzubeugen, bedarf es fortwährender menschlicher Kontrolle und Adaptation neuronaler Netze. Ein möglicher Weg ist hierbei die Durchführung von sogenanntem verstärkenden Lernen („reinforcement learning“). Dadurch wird die Genauigkeit eines einmal trainierten Netzes aufrechterhalten und kann ggf. sogar noch verbessert werden. Allerdings bedürfte dieses verstärkende Lernen einer direkten manuellen Modifikationsmöglichkeit der vom CNN erstellten Segmentierungen durch den Arzt. Hierfür gibt es jedoch derzeit noch keine technische Lösung.

6 Zusammenfassung

Künstliche Intelligenz in Form tiefer neuronaler Netze findet aktuell immer häufiger Anwendung im alltäglichen Leben, beispielsweise in Form von intelligenten Smartphone-Applikationen. Als besonders erfolgreich hinsichtlich lernfähiger, intelligenter Software hat sich die Anwendung neuronaler Faltungsnetze (Convolutional Neuronal Networks), einer Art von künstlichen neuronalen Netzen, herausgestellt. In diesem Zusammenhang ist auch die Entwicklung derartiger Software im medizinisch-apparativen Bereich naheliegend. Die diagnostische Neuroradiologie eignet sich aufgrund ihrer elektronischen Bilddatenverarbeitung besonders zur Implementierung neuronaler Netze in die klinische Routine.

Ein möglicher Ansatzpunkt für die Einbettung dieser Software ist die neuroradiologische MRT-Gehirnvolumensegmentierung. Diese Segmentierung stellt in der Neuroradiologie ein wichtiges diagnostisches Mittel zur Definition anatomischer Areale in einer Gehirn-Bildgebung dar. Das hier bislang verfügbare Standardprogramm FreeSurfer benötigt für eine Gehirnsegmentierung allerdings wenigstens acht Stunden. Infolgedessen blieb die Segmentierung bislang hinter den Möglichkeiten einer klinischen Anwendung zurück.

Die vorliegende Arbeit beschäftigte sich daher mit einer schnellen vollautomatischen Gehirnvolumensegmentierung mittels tiefer neuronaler Faltungsnetze auf Grundlage von T1-gewichteten MRT-Bildgebungen.

Für die Netzwerk-Entwicklung bedurfte es einer Bilddatenbank zum Training der Netzwerkstruktur. Bisherige Forschungsansätze wählten bislang vor allem bereits bestehende, extern zusammengestellte Datenbanken, die oft über deutlich weniger als 100 Trainingsbilddatensätze verfügten. In der vorliegenden Arbeit hingegen wurde eine weitaus umfangreiche Datenbank aus eigenen klinischen kraniellen MRTs generiert.

Es erfolgte die Entwicklung verschiedener neuronaler Netze, deren Aufbau sich durch eine steigende Anzahl der Schichten, sowie Komplexität der Verbindungen zwischen den Schichten unterschied. Als optimal zu erreichendes Segmentierungsergebnis galten die Segmentierungen der Bildgebungen durch die Referenzsoftware FreeSurfer.

Das Training dieser neuronalen Netze erfolgte iterativ anhand des korrigierenden Vergleichs zwischen den eigenen Segmentierungsergebnissen und dem jeweiligen FreeSurfer-Ergebnis. So erfolgte eine schrittweise Adaptation der Netz-Architekturen.

Grundsätzlich zeigten die Ergebnisse, dass ein neuronales Faltungsnetz eine vollständige Segmentierung von T1-gewichteten Schnittbildern des Gehirns über alle klinisch relevanten Altersgruppierungen erlernen und ausführen kann. Mit zunehmender Komplexität der Netzwerkarchitekturen wurden die Segmentierungsergebnisse immer genauer. Besonders ConvNet5 lernte erstaunlich schnell und innerhalb weniger Iterations- bzw. Verbesserungsschritten seine Netzarchitektur zielgerichtet zu adaptieren. Abweichungen hierbei waren zumeist auf ungünstige anatomisch-strukturelle Gegebenheiten für eine Segmentierung zurückzuführen.

Jedem Bildpunkt in einer MRT konnte das Faltungsnetz eine anatomische Funktionseinheit des Gehirns zuordnen, sodass neben der Volumensegmentierung auch die Erstellung eines bildbasierten Koordinatensystems ermöglicht wurde. Im Rahmen der radiologischen Befunderhebung könnte dieses Koordinatensystem der objektiveren, genaueren Pathologieverortung durch den befundenden Arzt dienen.

Aufgrund der insgesamt positiven Resultate dieses Forschungsprojekts ergeben sich zahlreiche vielversprechende Anschlussarbeiten. Das große Potenzial neuronaler Faltungsnetze im radiologischen, sowie gesamten medizinischen Bereich wird gerade erst entdeckt, sodass diese Forschung für Patient und Arzt zukünftig von noch größerem Nutzen sein könnte. Das Verständnis der effektiven Konstruktion, Anwendung und Überarbeitung neuronaler Faltungsnetze ist daher ein wichtiger Schritt zur erfolgreichen Einbettung in die klinischen Arbeitsabläufe.

Eine dominante künstliche Intelligenz, die den Menschen ersetzt, soll hierbei nicht das Ziel sein. Vielmehr wird die Entlastung und effizientere Nutzung ärztlicher Ressourcen durch die Übergabe redundanter, zeitaufwendiger Arbeitstätigkeiten an ein neuronales Netz angestrebt.

Abbildungsverzeichnis

2.2 Automatische Bildanalyse mit tiefen neuronalen Netzen

Einfaches künstliches Neuron	9
Beispiel eines tiefen neuronalen Netzes mit drei Schichten: Modell zur Immobilienpreis-Bestimmung	10
Graph eines Gleichrichters (Rectified Linear Unit, ReLu)	12
Arbeitsweise eines Convolutional Neural Networks (CNN)	15

3.4 Training der neuronalen Netze

Architektur Faltungsnetz ConvNet5.	25
---	----

4.2 Vorbereitung der Datenauswertung

Verteilung der MRT-Bilddatensätze nach Alter	28
Verteilung der MRT-Bilddatensätze nach Indikation	30
Verteilung der MRT-Indikationen nach Altersgruppen	31

4.4 Training der neuronalen Netze

Dynamik der iterativen Adaptation der Netzmodelle in der Trainingsphase	33
---	----

4.5 Anwendung der neuronalen Netze

Genauigkeit der Gehirnvolumensegmentierung durch die Netzmodelle ConvNet1 - 5	35
Vergleich Segmentierung FreeSurfer vs. ConvNet5 in der Testphase	36
Streuung der Segmentierungsergebnisse der verschiedene Netzmodelle in der Testphase	37

Literaturverzeichnis

1. Haenssle HA, Fink C, Schneiderbauer R, Toberer F, Buhl T, Blum A, et al. Man against machine: diagnostic performance of a deep learning convolutional neural network for dermoscopic melanoma recognition in comparison to 58 dermatologists. *Ann Oncol* [Internet]. 2018;(May):1836–42.
2. Alsharqi M, Upton R, Mumith A, Leeson P. Artificial intelligence: a new clinical support tool for stress echocardiography. *Expert Rev Med Devices* [Internet]. 2018;15(8):513–5.
3. Ribli D, Horváth A, Unger Z, Pollner P, Csabai I. Detecting and classifying lesions in mammograms with Deep Learning. *Sci Rep*. 2018;8(1):1–7.
4. Helms G. Segmentation of human brain using structural MRI. *Magn Reson Mater Physics, Biol Med*. 2016;29(2):111–24.
5. Akudjedu TN, Nabulsi L, Makelyte M, Scanlon C, Hehir S, Casey H, et al. A comparative study of segmentation techniques for the quantification of brain subcortical volume. *Brain Imaging Behav* [Internet]. 2018;1–18.
6. Fedorov A, Beichel R, Kalpathy-Cramer J, Finet J, Fillion-Robin JC, Pujol S, et al. 3D Slicer as an image computing platform for the Quantitative Imaging Network. *Magn Reson Imaging* [Internet]. 2012;30(9):1323–41.
7. Bernal J, Kushibar K, Asfaw DS, Valverde S, Oliver A, Martí R, et al. Deep convolutional neural networks for brain image analysis on magnetic resonance imaging: a review. *Artif Intell Med* [Internet]. 2017;(August):1–18.
8. de Brebisson A, Montana G. Deep Neural Networks for Anatomical Brain Segmentation. 2015 IEEE Conderence Comput Vis Pattern Recognit Work [Internet]. 2015;20–8. Available from: <https://doi.org/10.1109/CVPRW.2015.7301312>
9. Mehta R, Majumdar A, Sivaswamy J. BrainSegNet: a convolutional neural network architecture for automated segmentation of human brain structures. *J Med Imaging (Bellingham, Wash)*. 2017 Apr;4(2):24003.
10. Wachinger C, Reuter M, Klein T. DeepNAT: Deep convolutional neural network for segmenting neuroanatomy. *Neuroimage* [Internet]. 2017;Wachinger,(February):1–12.
11. Milletari F, Ahmadi SA, Kroll C, Plate A, Rozanski V, Maiostre J, et al. Hough-CNN: Deep learning for segmentation of deep brain regions in MRI and ultrasound. *Comput Vis*

- Image Underst [Internet]. 2017;164:92–102.
12. Dolz J, Desrosiers C, Ben Ayed I. 3D fully convolutional networks for subcortical segmentation in MRI: A large-scale study. *Neuroimage* [Internet]. 2018;170(April 2017):456–70.
 13. Lecun Y, Bengio Y, Hinton G. Deep learning. *Nature*. 2015;521(7553):436–44.
 14. Rashid T. *Neuronale Netze selbst programmieren*. 1. Auflage. Heidelberg: O'REILLY; 2017.
 15. Rawat W, Wang Z. Deep Convolutional Neural Networks for Image Classification: A Comprehensive Review. *Neural Comput* [Internet]. 2017;29(9):2352–449.
 16. Lee J-G, Jun S, Cho Y-W, Lee H, Kim GB, Seo JB, et al. Deep Learning in Medical Imaging: General Overview. *Korean J Radiol* [Internet]. 2017;18(4):570.
 17. Schmidhuber J. Deep Learning in neural networks: An overview. *Neural Networks*. 2015;61:85–117.
 18. Yamashita R, Nishio M, Do RKG, Togashi K. Convolutional neural networks: an overview and application in radiology. *Insights Imaging*. 2018;9(4):611–29.
 19. Khan S, Hayat M, Porikli F. Regularization of Deep Neural Networks with Spectral Dropout. 2017;
 20. N. Srivastava, G. Hinton, A. Krizhevsky, I. Sutskever RS. Dropout: a simple way to prevent neural networks from overfitting. *J Mach Learn Res*. 2014;15(1):1929–58.
 21. Ioffe S, Szegedy C. Batch Normalization: Accelerating Deep Network Training by Reducing Internal Covariate Shift. *Proc Mach Learn Res*. 2015;37:448–56.
 22. He K, Zhang X, Ren S, Sun J. Deep Residual Learning for Image Recognition. 2016 IEEE Conf Comput Vis Pattern Recognit [Internet]. 2016;770–8.
 23. Dale AM, Fischl B, Sereno MI. Cortical surface-based analysis: I. Segmentation and surface reconstruction. *Neuroimage*. 1999;9(2):179–94.
 24. Fischl B. FreeSurfer. *Neuroimage*. 2012;62(2):774–81.
 25. Mildenerger P, Wein B, Bursig H-P, Eichelberg M. Aktuelle Entwicklungen von DICOM und IHE. *Radiologe* [Internet]. 2005 Aug;45(8):682–9.
 26. Erickson BJ, Korfiatis P, Akkus Z, Kline T, Philbrick K. Toolkits and Libraries for Deep Learning. *J Digit Imaging*. 2017;30(4):400–5.
 27. Pesapane F, Codari M, Sardanelli F. Artificial intelligence in medical imaging : threat or opportunity ? Radiologists again at the forefront of innovation in medicine. *Eur Radiol*

Exp. 2018;2:35.

28. Pinto A, Alves V, Silva CA. Brain Tumor Segmentation using Convolutional Neural Networks in MRI Images. *IEEE Trans Med Imaging*. 2016;35(5):1240–51.
29. Dou Q, Chen H, Yu L, Zhao L, Qin J, Wang D, et al. Automatic Detection of Cerebral Microbleeds from MR Images via 3D Convolutional Neural Networks. *IEEE Trans Med Imaging*. 2016;35(5):1182–95.

Danksagung

Ich möchte meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Christian Riedel meinen außerordentlichen Dank aussprechen, für die Möglichkeit in seiner Forschungsgruppe meine Promotionsarbeit anfertigen zu dürfen. Seine exzellente wissenschaftliche und methodische Unterstützung während der gesamten Erarbeitungsphase meiner Dissertation, sowie die Bereitstellung aufschlussreicher Fachliteratur haben diese Arbeit erst ermöglicht.

Mein besonderer Dank gilt darüber hinaus Herrn Prof. Dr. med. Olav Jansen, Direktor der Klinik für Radiologie und Neuroradiologie UKSH Kiel, für die Möglichkeit in seiner Klinik promovieren zu dürfen, sowie einen Arbeitsplatz mit Klinikserverzugang bereitgestellt zu bekommen. Mein herzlicher Dank möchte ich in diesem Rahmen ebenfalls den hilfsbereiten Mitarbeitern dieser Klinik zukommen lassen, die mich bei etwaigen IT-Zugangsproblemen immer wieder tatkräftig unterstützen.

Zudem möchte ich diese Gelegenheit nutzen, Herrn Dr. med. Kai Ehrhardt für die zahlreichen fachlichen Gespräche und unermüdlichen Ratschläge zu danken, die mich auf dem Weg zur fertigen Arbeit immer wieder neue Ansätze entdecken ließen.

Ferner gebührt mein großer Dank Herrn Tristan Radtke, Diplom-Jurist, Universität Münster für die ausführliche und differenzierte Beratung hinsichtlich datenschutzrechtlicher Aspekte.

Meinen ausdrücklichen Dank möchte ich überdies Herrn Dr. Eike Hentschel, Leiter der Erwerbsabteilung der Universitätsbibliothek Kiel für seine ausgesprochen hilfreiche Einführung in den Umgang mit Datenbanken der medizinischen Fachliteratur aussprechen.

Auch möchte ich es nicht versäumen, meiner Schwester Janina Thünemann für ihre kritische, akribische und schnelle Durchsicht meiner Dissertation zu danken.

Zuletzt möchte ich an dieser Stelle auch meiner Familie für die Geduld, Motivation und verständnisvolle Unterstützung auf dem Weg zur Promotion danken.

Akademischer Lebenslauf

Kirsten Thünemann

Holtenuer Str. 210

24105 Kiel

Deutschland

Tel.: +49 157 7404 219 2

E-Mail: kirsten.thuenemann@gmail.com

Geburtsdatum: 28.10.1994

Nationalität: Deutsch

Aktuelle Position

Medizinstudentin an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, aktuell im Praktischen Jahr

Studium

- 2016 - Klinisches Studium an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, erfolgreiches Bestehen des Zweiten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung (Oktober 2019)
- 2014 – 2016 Vorklinisches Studium an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, erfolgreiches Bestehen des ersten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung

Schulbildung

- 2006 – 2014 Gymnasium Liebfrauenschule Oldenburg (Abiturabschluss)
- 2011 – 2012 Frontier Academy High School Greeley, Colorado, USA (High School Abschluss)

Promotion

- Beginn: 04/2017; Abgabe: 12/2019
- Doktorvater: Prof. Dr. med. Christian Riedel, Direktor des Instituts für diagnostische und interventionelle Neuroradiologie, Universitätsmedizin Göttingen, vormals Leitender Oberarzt Neuroradiologie, Klinik für Neuroradiologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Kiel
- Abstract-Präsentation „Fully automated brain segmentation from T1-weighted isotropic MRI scans using deep convolutional neural nets“ im Rahmen des Kongresses *Neurorad* 2018 (53. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neuroradiologie) in Frankfurt