

Aus dem Lehrstuhl für Röntgendiagnostik  
Prof. Dr. C. Stroszczyński  
der Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

Evaluation eines semiautomatisierten, KI-gestützten Verfahrens zur  
Charakterisierung des Infiltrationsmusters cerebraler Metastasen mittels  
Magnetresonanztomographie

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Sebastian Alfred Spöth

2025



Aus dem Lehrstuhl für Röntgendiagnostik  
Prof. Dr. C. Stroszczyński  
der Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

Evaluation eines semiautomatisierten, KI-gestützten Verfahrens zur  
Charakterisierung des Infiltrationsmusters cerebraler Metastasen mittels  
Magnetresonanztomographie

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Sebastian Alfred Spöth

2025

|                             |                             |
|-----------------------------|-----------------------------|
| Dekan:                      | Prof. Dr. Dirk Hellwig      |
| 1. Berichterstatter:        | Prof. Dr. Andreas Schicho   |
| 2. Berichterstatter:        | PD Dr. Katharina Rosengarth |
| Tag der mündlichen Prüfung: | 18.03.2026                  |

# Inhaltsverzeichnis

|       |                                                                  |    |
|-------|------------------------------------------------------------------|----|
| 1     | Abstrakt.....                                                    | 6  |
| 2     | Einleitung .....                                                 | 8  |
| 2.1   | Grundlagen von Hirnmetastasen .....                              | 8  |
| 2.1.1 | Begriffsdefinition .....                                         | 8  |
| 2.1.2 | Pathophysiologie .....                                           | 9  |
| 2.2   | Klinische Aspekte .....                                          | 12 |
| 2.2.1 | Epidemiologie .....                                              | 12 |
| 2.2.2 | Klinisches Erscheinungsbild .....                                | 14 |
| 2.2.3 | Diagnostik.....                                                  | 15 |
| 2.2.4 | Therapie .....                                                   | 18 |
| 2.2.5 | Prognose .....                                                   | 24 |
| 2.3   | Wuchsmuster von Hirnmetastasen.....                              | 25 |
| 2.3.1 | Häufigkeit und Formen des Wuchsmusters von Hirnmetastasen .....  | 26 |
| 2.3.2 | Bedeutung der verschiedenen Wuchsmuster von Hirnmetastasen ..... | 29 |
| 2.4   | Forschungsprobleme und Ziele der Arbeit .....                    | 30 |
| 3     | Patienten, Material und Methoden .....                           | 33 |
| 3.1   | Patientenselektion .....                                         | 33 |
| 3.1.1 | Patientenkollektiv.....                                          | 34 |
| 3.1.2 | Studiengruppen und Patientenselektion.....                       | 35 |
| 3.2   | Segmentierung der Hirnmetastasen .....                           | 37 |
| 3.2.1 | Lokalisierung der Zielläsion .....                               | 38 |
| 3.2.2 | Auswahl des Zielbereichs.....                                    | 39 |
| 3.2.3 | Präsegmentierung .....                                           | 40 |
| 3.2.4 | Initialisierung.....                                             | 45 |
| 3.2.5 | Evolution.....                                                   | 49 |
| 3.2.6 | Manuelle Korrektur .....                                         | 52 |

|       |                                                                                                                                                 |     |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 3.2.7 | Modifikationen im Segmentierungsprozess und Fertigstellung .....                                                                                | 54  |
| 3.3   | Manuelle Kategorisierung des Infiltrationsmusters .....                                                                                         | 59  |
| 3.3.1 | Erzeugung der zu kategorisierenden Vektoren .....                                                                                               | 60  |
| 3.3.2 | Manuelle Kategorisierung der Vektoren mittels Einzelvektor-Analyse .....                                                                        | 64  |
| 3.3.3 | Sonderfälle und Abschluss der Einzelvektor-Kategorisierung .....                                                                                | 67  |
| 3.4   | KI-gestützte Infiltrationskartierung .....                                                                                                      | 70  |
| 3.4.1 | Verwendete Daten aus der manuellen Kategorisierung .....                                                                                        | 70  |
| 3.4.2 | Training der KI .....                                                                                                                           | 73  |
| 3.4.3 | Infiltrationskartierung .....                                                                                                                   | 73  |
| 3.5   | Vergleich mit einem Voxel-Analyse-basierten Kategorisierungsmodell .....                                                                        | 74  |
| 3.5.1 | Segmentierung und manuelle Kategorisierung .....                                                                                                | 74  |
| 3.5.2 | KI-gestützte Infiltrationskartierung .....                                                                                                      | 77  |
| 3.6   | Sammlung und Auswertung der Patientendaten .....                                                                                                | 78  |
| 3.6.1 | Datenselektion .....                                                                                                                            | 78  |
| 3.6.2 | Ziele der Datenanalyse .....                                                                                                                    | 82  |
| 3.6.3 | Methodik der statistischen Analyse .....                                                                                                        | 82  |
| 4     | Ergebnisse .....                                                                                                                                | 84  |
| 4.1   | Ergebnisse der KI-gestützten Infiltrationskartierung .....                                                                                      | 84  |
| 4.1.1 | Einzelvektor-Analyse-basiertes Modell .....                                                                                                     | 85  |
| 4.1.2 | Voxel-Analyse-basiertes Modell .....                                                                                                            | 87  |
| 4.2   | Statistische Datenanalyse .....                                                                                                                 | 89  |
| 4.2.1 | Deskription der Patientencharakteristika und Vergleich der beiden<br>Studiengruppen .....                                                       | 89  |
| 4.2.2 | Analyse von Einflussfaktoren auf das Überleben .....                                                                                            | 95  |
| 4.2.3 | Deskriptive Analyse der prozentualen Infiltrationskartierung und<br>Prüfung des Einflusses des Infiltrationsgrades auf die Überlebenszeit ..... | 98  |
| 5     | Diskussion .....                                                                                                                                | 101 |

|       |                                                                                                                                       |     |
|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 5.1   | Evaluation der KI-gestützten Infiltrationskartierung .....                                                                            | 101 |
| 5.1.1 | Realisierbarkeit einer KI-gestützten Infiltrationskartierung im Rahmen der vorliegenden Arbeit .....                                  | 101 |
| 5.1.2 | Unterschiede in der Methodik und den Ergebnissen beider untersuchten Kategorisierungsansätze .....                                    | 103 |
| 5.1.3 | Beurteilung der Ergebnisse beider Ansätze hinsichtlich wissenschaftlicher Gütekriterien .....                                         | 107 |
| 5.2   | Interpretation der Ergebnisse der statistischen Datenanalyse unter Einbezug der wissenschaftlichen Literatur .....                    | 109 |
| 5.2.1 | Vergleich der klinischen und radiographischen Merkmale .....                                                                          | 109 |
| 5.2.2 | Interpretation der Überlebenszeitanalyse .....                                                                                        | 112 |
| 5.2.3 | Beurteilung der prognostischen Wertigkeit der verschiedenen MRT-morphologischen Wachsmuster .....                                     | 115 |
| 5.3   | Relevanz des Wachsmusters von Hirnmetastasen .....                                                                                    | 117 |
| 5.3.1 | Prognostische Bedeutung .....                                                                                                         | 117 |
| 5.3.2 | Konsequenzen hinsichtlich bestehender Therapieoptionen .....                                                                          | 120 |
| 5.4   | Abschließende Beurteilung der klinischen Relevanz der im Rahmen dieser Arbeit evaluierten KI-gestützten Infiltrationskartierung ..... | 125 |
| 5.5   | Limitationen der Arbeit .....                                                                                                         | 127 |
| 6     | Zusammenfassung und Ausblick .....                                                                                                    | 129 |
| 7     | Anhang .....                                                                                                                          | 132 |
| 7.1   | Tabellenverzeichnis .....                                                                                                             | 132 |
| 7.2   | Abbildungsverzeichnis .....                                                                                                           | 132 |
| 8     | Literaturverzeichnis .....                                                                                                            | 135 |
| 9     | Danksagung .....                                                                                                                      | 150 |
| 10    | Lebenslauf .....                                                                                                                      | 151 |

## 1 Abstrakt

Einleitung: Hirnmetastasen stellen ein medizinisch und sozioökonomisch äußerst relevantes Krankheitsbild dar. Die Prognose stellt sich im Allgemeinen als ungünstig dar, gleichwohl lassen sich erhebliche interindividuelle Unterschiede feststellen, weshalb deren korrekten Abschätzung hinsichtlich der optimalen Therapieplanung eine entscheidende Rolle zukommt. In aktuellen Studien konnte nachgewiesen werden, dass Hirnmetastasen entgegen früheren Annahmen mehrheitlich ein infiltratives Wachstum in das Umgebungsgewebe aufweisen. Zudem legen erste Studien nahe, dass die Art dieses Wachsmusters von prognostischer Relevanz sein sowie therapeutische Implikationen hinsichtlich der Lokalthherapie nach sich ziehen könnte. Vor diesem Hintergrund wurde in dieser Arbeit die Möglichkeit eines automatisierten präoperativen, nichtinvasiven Verfahrens mittels standardmäßig akquirierter MRT-Bilder als Alternative zur histopathologischen Detektion potenziell infiltrativer Tumoranteile evaluiert.

Patienten, Material und Methoden: Insgesamt stand eine Grundgesamtheit von 282 Patienten mit histologisch gesicherten Hirnmetastasen zur Verfügung, welche zwischen den Jahren 2005 und 2016 am Universitätsklinikum Regensburg neurochirurgisch behandelt wurden und für die eine Analyse ihrer MRT-morphologischen Hirnmetastasen-Charakteristika vorlag. Anhand ihrer Einordnung in fünf verschiedene bildmorphologische Wachsmuster wurden für die vorliegende Arbeit zwei verschiedene Gruppen mit insgesamt 100 Patienten ausgewählt. Für diese sollte mittels eines von Mitarbeitern des Instituts für Röntgendiagnostik entwickelten KI-Modells eine dreidimensionale Infiltrationsmuster-Kartierung ihrer Hirnmetastasen erzielt werden. Hierzu wurden die betreffenden Läsionen anhand T1-gewichteter, dreidimensionaler MRT-Bilder zunächst segmentiert. Anschließend erfolgte im Sinne eines Supervised Machine Learnings die Generierung der für das Training des KI-Modells notwendigen gelabelten Datensätze, indem anhand einer manuellen Kategorisierung mittels einer *matlab*-basierten in-house-Software jeder Raumeinheit auf dem dreidimensionalen Gittermodell der jeweiligen Hirnmetastasen-Oberfläche eines der drei möglichen Label *scharfes Wachsmuster*, *infiltratives Wachsmuster* oder *anatomische Grenze* zugeordnet wurde. Die dabei erzielten Ergebnisse wurden im Vergleich mit einem alternativen zur Verfügung gestellten Kategorisierungsansatz,

basierend auf den im Rahmen dieser Arbeit erstellten Segmentierungsmasken, evaluiert. Schließlich wurden die beiden Studiengruppen hinsichtlich ihrer vorhandenen Patientenmerkmale auf signifikante Unterschiede untereinander verglichen und diese, ebenso wie das Infiltrationsmuster, auf eine mögliche prognostische Bedeutung analysiert.

Ergebnisse: Im Rahmen dieser Arbeit konnte eine dreidimensionale, KI-basierte Infiltrationskartierung von Hirnmetastasen erfolgreich realisiert werden. Unter Verwendung der ersteren Kategorisierungsmethodik wies diese zunächst eine Trefferquote von maximal 73% und eine der erwarteten Realität nicht entsprechenden Wachstumsverteilung auf. Mit dem alternativen Kategorisierungsansatz konnte die Trefferquote jedoch auf 92% gesteigert und realitätsnahe Ergebnisse erzeugt werden. Der hiermit ermittelte Infiltrationsgrad zeigte in einer Regressionsanalyse einen negativen Einfluss auf die Überlebenszeit betroffener Patienten, allerdings auf nicht signifikantem Niveau ( $p=0,506$ ). Ebenso unterschied sich in beiden Studiengruppen das mediane Überleben mit 7 Monaten bzw. 6 Monaten ab Diagnose zerebraler Metastasen nicht signifikant ( $p=0,831$ ). Beide Gruppen zeigten in ihren demographischen Merkmalen eine hohe Übereinstimmung untereinander.

Interpretation: Die KI-gestützte Infiltrationskartierung von Hirnmetastasen birgt aufgrund ihres nichtinvasiven und Ressourcen-schonenden Charakters einen großen klinischen Nutzen. Als entscheidend bei ihrer Entwicklung erwies sich dabei die im Schritt der manuellen Kategorisierung angewandte Methodik. Der fehlende Nachweis eines statistisch signifikanten Zusammenhangs von Infiltrationsgrad und Überleben kann insbesondere auf eine zu niedrige Anzahl an valide auswertbaren Infiltrationskartierungen zurückgeführt werden. Die Gruppenzugehörigkeit anhand des MRT-morphologischen Wachstums erwies sich für die beiden in dieser Studie verwendeten Patientengruppen als unzureichend verallgemeinerbar hinsichtlich des Ausmaßes an infiltrativem Wachstum der untersuchten Hirnmetastasen auf individueller Ebene. Gleichwohl bestärkt eine Analyse der bislang veröffentlichten wissenschaftlichen Literatur das Vorliegen einer Evidenz für eine prognostische Relevanz des Wachstums von Hirnmetastasen. Diesem kommt auch unabhängig seines tatsächlichen Einflusses auf die Überlebenszeit eine große Relevanz hinsichtlich der Durchführungsweise operativer und radiotherapeutischer Verfahren, insbesondere im Kontext der Quality of Life betroffener Patienten, zu.

## **2 Einleitung**

### **2.1 Grundlagen von Hirnmetastasen**

Im Folgenden werden zunächst die im Rahmen dieser Arbeit verwendeten Begriffe zum Thema Hirnmetastasen definiert und die pathophysiologischen Grundlagen dieses Krankheitsbildes mit Fokus auf die für das Verständnis der vorliegenden Arbeit wesentlichen Aspekte erläutert.

#### **2.1.1 Begriffsdefinition**

Unter ZNS-Metastasierung wird die Ausbreitung einer systemischen Krebserkrankung in das zentrale Nervensystem (ZNS) verstanden (1–3). Wachsen hierbei Sekundärtumoren innerhalb des Hirnparenchyms, so werden diese als „Hirnmetastasen“ (3) bzw. deren Vorhandensein als „cerebrale Metastasierung“ (3) bezeichnet. Hiervon abzugrenzen ist die Ausbreitung von Tumorzellen in den leptomeningealen Raum: Diese wird „Leptomeningeosis neoplastica“ (3,4) genannt und umfasst dabei das Vorhandensein bösartiger Zellen im Bereich der Arachnoida mater, der Pia mater oder in anderen Kompartimenten des Liquor cerebrospinalis. Auch das sekundäre Übergreifen von in angrenzenden Strukturen wachsenden Metastasen auf das Hirngewebe, wie etwa Tumorabsiedlungen im Bereich des Schädelknochens und der Pachymeningen (5), fällt nicht unter den Begriff der Hirnmetastasen. Da die bedeutende Mehrheit der Hirnmetastasen auf Primärtumoren solider Organe zurückzuführen ist und sich der Großteil der zur Verfügung stehenden wissenschaftlichen Literatur mit ebenjenen Fällen befasst (6), sind der reliableren Vergleichbarkeit wegen in dieser Arbeit – sofern an betreffender Stelle nicht explizit anders geäußert – ebenfalls nur die auf Primärtumoren solider Organe zurückzuführenden Hirnmetastasen Gegenstand der Betrachtung. Cerebrale Absiedlungen etwa von hämatologischen Neoplasien werden dagegen, ebenso wie leptomeningeale Metastasierung, aus den genannten Gründen im Rahmen dieser Arbeit nicht behandelt.

### 2.1.2 Pathophysiologie

Tumorentwicklung und Metastasierung zeichnen sich durch einen pathophysiologisch äußerst komplexen Prozess aus, dessen genaues Verständnis eines der Hauptthemen gegenwärtiger naturwissenschaftlicher Forschung verkörpert. Die Entstehung von Metastasen stellt dabei keinen von der primären Krebserkrankung unabhängigen Vorgang dar, sondern steht in einem unmittelbaren Zusammenhang mit diesem. So betrachteten etwa Hanahan und Weinberg die Fähigkeit eines Tumors zum invasiven Wachstum und zur Metastasierung als einen der von ihnen postulierten sog. „Hallmarks of Cancer“ (7), einer kleinen Gruppe fundamentaler biologischer Charakteristika, deren Aneignung fast alle Malignome im Laufe ihrer Entwicklung aufweisen (7,8).

Die Pathogenese von Hirnmetastasen folgt dabei im Wesentlichen den allgemeinen Prinzipien der Metastasenentwicklung. Sie zeichnet sich durch einen komplexen, mehrstufigen Ablauf aus, welcher auch als „metastatische Kaskade“ (9) bezeichnet wird und sich pathophysiologisch in die im Folgenden aufgeführten sequenziellen Einzelschritte abstrahieren lässt (3,8,10–12): Am Beginn der metastatischen Kaskade steht die maligne Transformation einer Zelle, welche sich daraufhin unkontrolliert vermehrt und hierdurch die primäre Tumormasse zu bilden beginnt. Erreicht dieser Tumor eine bestimmte Größe (10,11), so ist zur Gewährleistung einer suffizienten Versorgung und damit eines weiteren Wachstums die Bildung bzw. das Einsprossen neuer Blutgefäße notwendig. Wird dies erreicht, so kommt es im weiteren Verlauf zum invasiven Wachstum des Tumors in das umliegende Gewebe und schließlich zur Penetration der Blut- und Lymphgefäße im Bereich des Tumors. Abgelöste Tumorzellen und -zellverbände können dabei in das Lumen der penetrierten Gefäße und von dort aus weiter über das Blut bzw. über die Lymphflüssigkeit in den systemischen Kreislauf gelangen. Nach Überstehen der auf die Tumorzellen innerhalb des Blutkreislaufs einwirkenden Faktoren, insbesondere der mechanischen Kräfte und der Interaktion mit den im Blut zirkulierenden Komponenten der Immunabwehr, können diese Zellen in vom Primärtumor räumlich entfernt liegende Kapillarsysteme gelangen und dort via Arrest und Adhäsion am Gefäßendothel schließlich die Extravasation in ein neues Organ vollziehen, beispielsweise in das Hirngewebe. Gelingt es diesen nun an einen sekundären Ort metastasierten Tumorzellen im dort herrschenden

Mikromilieu zu überleben, zu proliferieren und wiederum neue Gefäße zur fortbestehenden suffizienten Versorgung zu etablieren, so ist im finalen Schritt der sog. „Kolonisation“ (8) durch fortdauernde Zellproliferation innerhalb dieser Mikrometastase das Heranwachsen zu einer Makrometastase möglich.

Insgesamt stellt die metastatische Kaskade bezogen auf den Einzelfall einen höchst ineffizienten Prozess dar, dessen Ende nur eine sehr geringe Anzahl an sich potenziell zu einer Metastase entwickelnden Zellen erreicht, da hierzu jeder einzelne der beschriebenen, mit spezifischen Hindernissen verbundenen Schritte nacheinander erfolgreich von einer Zelle durchlaufen werden muss, tatsächlich jedoch die Mehrheit aller Zellen auf irgendeiner dieser Stufen die jeweils Nachfolgende nicht erreicht (3,10,11). Grundlage hierfür bildet die genetische Ausstattung einer Zelle, da diese die zur Komplettierung jedes einzelnen Schrittes der metastatischen Kaskade notwendigen biologischen Eigenschaften determiniert.

Obgleich die Tumorentwicklung – mit seltenen Ausnahmen – im Regelfall immer von einer einzigen ursprünglich entarteten Zelle ausgeht (13), konnte das Vorliegen einer intratumoralen genetischen Heterogenität nachgewiesen werden, d.h. innerhalb einer Tumormasse existieren unterschiedliche (Sub-)Klone von Zellen (13). Diese Entdeckung wird durch das nach aktuellem Stand am weitesten verbreitete Modell der sog. „verzweigten Evolution“ (13) erklärt. Demnach erfolgt im Rahmen der Tumorentwicklung analog zu den Prinzipien der Darwin'schen Evolutionslehre die Selektion der fittesten Zellen, d.h. in diesem Zusammenhang derjenigen Zellen, die am besten an die im jeweiligen Mikromilieu vorherrschenden Bedingungen angepasst und dabei zu unkontrolliertem Wachstum und Proliferation imstande sind (13), wobei im Zeitverlauf durch sog. Treibermutationen aus der ursprünglichen Zelllinie unterschiedliche neue Zellklone entstehen, welche jeweils eine im Vergleich zur Ursprungslinie bessere Fitness aufweisen und parallel zueinander existieren können (13). Hierdurch ist die Existenz einer Subpopulation von Zellen innerhalb eines Tumors möglich, welche im Vergleich zu den übrigen Tumorzellen über die für das potenzielle Erreichen der nächsten Stufe der metastatischen Kaskade notwendigen biologischen Eigenschaften verfügt. Nicht nur innerhalb des Primärtumors selbst, sondern auch innerhalb von Metastasen kommt es vor dem Hintergrund der verzweigten Evolution zur Ausbildung verschiedener Zellklone (13,14). Hieraus resultiert nicht nur das Vorliegen von intratumoraler genetischer Heterogenität innerhalb von Primär- und

Sekundärtumoren, sondern auch eine intertumorale Heterogenität zwischen ihnen (14). Dies wird als ein wesentlicher Faktor für das Versagen zielgerichteter Tumorthapien hinsichtlich des Therapieerfolgs bei Metastasen angesehen, da die von der jeweiligen Therapie ausgewählte Zielstruktur zwar im bei der Therapieplanung molekularpathologisch analysierten Tumorgewebe vorliegt, aufgrund der genetischen Heterogenität jedoch nicht obligat in einem für den therapeutischen Erfolg notwendigen Ausmaß auch in den restlichen Tumorabsiedlungen existiert (14).

Neben der genetischen Ausstattung einer Tumorzelle selbst kommt insbesondere in den finalen Schritten der metastatischen Kaskade der Umgebung, in welcher die Absiedelung der Primärtumor-Zellen aus dem Blutkreislauf mit nachfolgender Bildung eines Sekundärtumors stattfindet, eine entscheidende Bedeutung zu. So erkannte bereits Stephen Paget in seiner im Jahr 1889 veröffentlichten „Seed-and-Soil-Hypothese“ (15), dass verschiedene Arten von Primärtumoren mit überzufälliger Häufigkeit zur Ausbildung von Metastasen in spezifischen Organen neigen, welche durch rein mechanische Faktoren, wie etwa den Blutstrom, nicht ausreichend erklärt werden kann. Daraus folgte er das Bestehen eines Zusammenhangs zwischen der Tendenz verschiedener Tumorzellen zur Metastasierung in spezifische Organe einerseits und der Notwendigkeit einer kompatiblen Interaktion der Tumorzellen mit dem in den betreffenden Organen herrschenden spezifischen Mikromilieu andererseits (10,15). Tatsächlich belegen epidemiologische Studien die Affinität verschiedener Arten von Primärtumoren zur Metastasierung in spezifische Organsysteme, wie etwa in das Gehirn (s.u.). Die Interaktion der vom Primärtumor in den Blutkreislauf disseminierten Zellen mit dem Mikromilieu des Metastasierungsortes zeichnet sich dabei durch komplexe pathophysiologische Vorgänge aus, welche nur durch optimal an diese Bedingungen angepassten Tumorzellen erfolgreich vollzogen werden können. Insbesondere das Überwinden der lokalen, gewebespezifischen Immunabwehr spielt für das Überleben und konsekutive Proliferieren von Tumorzellen am Ort der Metastasenbildung eine entscheidende Rolle (16,17). Studien konnten dabei zeigen, dass die Kolonisation im neuen Organsystem nicht nur von Wechselwirkungen zwischen den Tumorzellen und den spezifischen Organzellen zur Schaffung eines geeigneten Mikromilieus abhängig ist, sondern die Tumorzellen die eigentlich gegen sie gerichteten Komponenten der Immunabwehr, wie etwa im Gehirn insbesondere Mikroglia und Astrozyten, zu ihrem eigenen Vorteil nutzen können,

indem sie diese als Mittel zum invasiven Wachstum in das umgebende Parenchym gebrauchen und so verschiedenen Formen von Wuchsmustern ausbilden können (16–19).

## **2.2 Klinische Aspekte**

Im Folgenden werden die wichtigsten klinischen Aspekte von Hirnmetastasen mit Schwerpunkt auf den für das Thema dieser Arbeit relevanten Gesichtspunkten dargestellt.

### **2.2.1 Epidemiologie**

Hirnmetastasen stellen die häufigste Art von Hirntumoren im Erwachsenenalter dar und ihre Anzahl übersteigt die aller primären Hirntumoren (3,20,21). Die tatsächliche Inzidenz gilt aufgrund einer im Gegensatz zu primären Tumorerkrankungen fehlenden Meldepflicht und Unterschieden in der Methodik der Datenerhebung im Rahmen von Studien diesbezüglich als nicht genau bekannt und unterschätzt (2,5,11). Insgesamt wird die Häufigkeit von Hirnmetastasen bei Krebspatienten verschiedenen Quellen zufolge mit ca. 10-40% (5,6,22,23) angegeben. Die Inzidenz zeigt dabei über die vergangenen Jahre hinweg eine steigende Tendenz und eine weitere Zunahme wird im Hinblick auf die zukünftige Entwicklung angenommen (2,3,5,6,20). Als Grund hierfür werden neben einer sensitiveren Diagnostik, etwa durch die breitere Verfügbarkeit der MRT-Bildgebung und vermehrte Durchführung kranialer Routine- und Screening-Untersuchungen, auch Fortschritte in der Krebstherapie selbst angesehen, da diese zu einem allgemein längeren Überleben von Krebspatienten und damit einer Zunahme des Zeitraums führen, in welchem die Patienten unter dem Risiko der Entwicklung von Hirnmetastasen stehen (2,3,5,6,20). Darüber hinaus kann auch die Anwendung neuer, systemisch effektiver, aber kaum ZNS-wirksamer Medikamente die Entstehung von Hirnmetastasen mit zunehmender Dauer einer Krebserkrankung begünstigen (2,3,5,6,20).

Obgleich prinzipiell jeder maligne Tumor zur Bildung von Hirnmetastasen in der Lage ist (2,3,22), so lassen sich bei Erwachsenen insgesamt fünf Tumorentitäten feststellen, welche der Entstehung der meisten Hirnmetastasen zugrunde liegen (2,6,22). Studien zufolge stellen Lungenkarzinome mit einem Anteil von 35-50% die mit Abstand häufigsten Primärtumoren dar, auf die eine Hirnmetastase zurückzuführen ist, gefolgt von Mammakarzinomen mit einem Anteil von 13-30%, malignen Melanomen mit einem Anteil von 6-11%, kolorektalen Karzinomen mit einem Anteil von 3-8% und Nierenzellkarzinomen mit einem Anteil von 2-6% (6). In bis zu 15% der Fälle liegt eine sog. „Cancer of Unknown Primary (CUP)“ (24) -Syndrom vor, bei welchem der zugrundeliegende Primärtumor trotz ausführlicher Suche zunächst nicht gefunden werden kann (6,22,24); gelingt im weiteren Krankheitsverlauf der Primarius-Nachweis, so handelt es sich hierbei wiederum am häufigsten um ein Lungenkarzinom (25). Im Gegensatz zu Patienten im Erwachsenenalter gelten Hirnmetastasen bei Kindern als seltene Komplikation systemischer Krebserkrankungen und die häufigsten hierbei zugrundeliegenden Tumorarten stellen Keimzelltumoren, Osteosarkome, Neuroblastome, Ewing-Sarkome, Rhabdomyosarkome und Wilms-Tumoren dar (6).

Die Art des Primärtumors spielt auch bei der Betrachtung von Risikofaktoren für die Entwicklung von Hirnmetastasen eine wesentliche Rolle. So stellen Lungenkarzinome nicht nur die häufigste einer Hirnmetastase zugrunde liegende Tumorart dar, sondern sie besitzen mit einer Häufigkeit von 30-43% für nicht-kleinzellige Lungenkarzinome (eng. non-small-cell lung cancer/NSCLC) (6) und von bis zu 50% für kleinzellige Lungenkarzinome (small-cell lung cancer/SCLC) (3,26) eine ausgeprägte Tendenz zur Metastasierung ins Gehirn. Als Tumorart mit der größten Neigung zur cerebralen Metastasierung gelten Melanome (27) – in Autopsiestudien wurden bei annähernd drei Vierteln aller Patienten mit Melanomen Hirnmetastasen festgestellt (6,28). Neben dem histologischen Subtyp ist auch die molekulare Ausstattung des Primarius von Bedeutung. So gehen etwa als bedeutendste Beispiele Lungenkarzinome mit onkogenen Treibermutationen in den Genen EGFR (epidermal growth factor receptor) oder ALK (anaplastic lymphoma kinase) (5,29) sowie HER2 (human epidermal growth factor 2)-überexprimierende Mammakarzinome (2,5,30) mit einer im Vergleich zum Wildtyp erhöhten Wahrscheinlichkeit zur cerebralen Metastasierung einher. Neben weiteren für eine jeweilige Primärtumorart spezifischen Risikofaktoren stellt das Ausmaß der systemischen Krebserkrankung einen von der Art des Primärtumors

unabhängigen Risikofaktor für die Entwicklung von Hirnmetastasen dar, da mit zunehmender extrakranieller Ausbreitung der primären Krebserkrankung das Risiko einer cerebralen Metastasierung steigt (2,5,21).

Von entscheidender Bedeutung ist hierbei, dass Hirnmetastasen nicht nur eine nebenbefundliche Komplikation der zugrundeliegenden Krebserkrankung darstellen, sondern der Tod der Patienten in bis zu 50% der Fälle auf eine neurologische Ursache, bedingt durch die cerebrale Metastasierung, zurückzuführen ist (3,26,31,32). Zudem resultiert das Vorhandensein von Hirnmetastasen in einer erheblichen Minderung der Lebensqualität der betroffenen Patienten (3,31). Bei über 2,7 Mio. allein im Jahr 2022 in der EU neu diagnostizierten Krebserkrankungen (33) bzw. über 1,9 Mio. für das Jahr 2022 in den USA geschätzten neuen Krebsfällen (34) stellen Hirnmetastasen vor dem Hintergrund der oben genannten Inzidenzen und den mit Hirnmetastasen einhergehenden gesundheitlichen Folgen ein Krankheitsbild von enormer klinischer Relevanz dar. Darüber hinaus kommt diesem Krankheitsbild aufgrund der mit ihnen verbundenen zusätzlichen Therapiekosten, wie sie beispielsweise für eine Strahlentherapie von Hirnmetastasen im fünfstelligen Dollarbereich pro Patient liegen (35), auch eine beträchtliche, zukünftig weiter zunehmende sozioökonomische Bedeutung zu.

### **2.2.2 Klinisches Erscheinungsbild**

Im Laufe ihrer Erkrankung entwickeln Patienten mit Hirnmetastasen in mindestens 65-90% der Fälle auf die Metastasen zurückzuführende Symptome (23,36–38). Ursächlich hierfür kann einerseits die Läsion von Hirnstrukturen durch die Metastase in ihrer unmittelbaren Umgebung sein, andererseits ist auch die Entwicklung einer intrakraniellen Druckerhöhung durch den mit dem Tumor potenziell einhergehendem Masseneffekt und vasogenem Ödem sowie konsekutiven Liquorzirkulationsstörungen möglich (2). Typischerweise kommt es dabei zur progredienten Ausbildung der klinischen Beschwerden über den Verlauf mehrerer Tage bis Wochen, allerdings tritt bei einem geringen Anteil der Patienten auch ein plötzlicher, Schlaganfall-ähnlicher Symptombeginn auf, welcher etwa durch eine Tumorblutung, Tumoremboli oder einen akuten Anstieg des intrakraniellen Drucks verursacht werden kann (2,3,23,39). Keine

der im Folgenden aufgeführten klinischen Zeichen gelten dabei als spezifisch für das Vorliegen von Hirnmetastasen oder obligat beobachtbar.

Fokal-neurologische Defizite können in bis zu 40% der Patienten beobachtet werden und äußern sich dabei am häufigsten in Form von Paresen und Sensibilitätsstörungen variablen Ausmaßes, Gang- und Koordinationsstörungen, Gesichtsfeldausfällen, Doppelbildern und anderen Sehstörungen, Dysphasien, Hirnnervenausfällen, zentralem Nystagmus und Schwindel (2,23,36–39). Epileptische Anfälle treten mit einer Häufigkeit von jeweils etwa 20% sowohl als symptomatische Erstmanifestation von Hirnmetastasen als auch im weiteren Verlauf der Erkrankung auf (2,39). Zu den mit einer Häufigkeit von etwa 50% ebenfalls regelhaft beobachtbaren und dabei oft mit einem erhöhten Hirndruck assoziierten Beschwerden zählen darüber hinaus Kopfschmerzen (2,3,37–39) sowie Übelkeit und Erbrechen (3). Das Auftreten von neuropsychiatrischen Symptomen, wie beispielsweise Verhaltensstörungen, Wesensveränderungen oder Depression, aber auch kognitive Einschränkungen, welche ein breites Spektrum von leichten Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen bis hin zur Demenz umfassen können (2,3,23,36,37,39), wird mit einer Häufigkeit von bis in zu zwei Dritteln aller Patienten angegeben und gilt aufgrund des oftmals eher subtilen Charakters und etwaigen Auftretens ohne andere neurologische Symptome als unterdiagnostiziert (3,39).

Unbehandelt kommt es mit fortschreitender Erkrankung zu einem progressiven Anstieg des intrakraniellen Drucks, welcher in einer Herniation des Gehirns und Kompression des Hirnstamms mit fatalem Ausgang mündet. Klinisches Korrelat dieser Entwicklung ist eine zunehmende Bewusstseinsstrübung und schließlich der Tod des Patienten (36).

### **2.2.3 Diagnostik**

Hirnmetastasen können sowohl als Zufallsbefund apparent als auch im Rahmen eines gezielten Screenings aufgedeckt werden. Letzteres erfolgt insbesondere bei klinischem Verdacht auf cerebrale Filialisierung, etwa wenn es bei Patienten mit bekannter aktiver Tumorerkrankung zum Auftreten neuer neurologischer Symptome kommt, oder im Rahmen eines routinemäßigen Screenings, wie es aktuell bei

Patienten mit neudiagnostiziertem SCLC sowie bei fortgeschrittenem NSCLC oder Malignem Melanom empfohlen wird (5,40). Werden bei Patienten mit bekannter zugrundeliegender Krebserkrankung Läsionen mit den für Hirnmetastasen typischen, nachfolgend näher beschriebenen, radiographischen Merkmalen nachgewiesen, so wird dies in der Regel als ausreichend für die Diagnosestellung einer cerebralen Metastasierung erachtet (3). Gleichwohl ist eine definitive Diagnose nur anhand der histologischen Analyse einer Gewebeprobe der Läsion möglich (2,3).

Die Magnetresonanztomographie (MRT) gilt in der Diagnostik von Hirnmetastasen der Computertomographie (CT) überlegen und daher als Mittel der Wahl (2,3,39–41). Gegenüber der CT bietet die MRT unter anderem eine höhere Auflösung, einen besseren Weichteilkontrast, die Möglichkeit zur Detektion leptomeningealer Metastasen, ist frei von Knochenartefakten und eignet sich aufgrund ihrer vielseitigen und multiplanaren Möglichkeiten zur Differenzialdiagnostik und zur Planung von chirurgischen und radiochirurgischen Eingriffen (2,3,39). Der Einsatz einer CT-Untersuchung zur Diagnose von Hirnmetastasen bleibt Ausnahmesituationen vorbehalten, wie etwa dem Ausschluss zeitdringlicher Notfälle beim Auftreten akuter neurologischer Defizite oder bei bestehenden Kontraindikationen gegen eine MRT-Untersuchung (42). Metastasen erscheinen hierbei in nativen CT-Bildern gewöhnlich als hypo- oder isodense Läsionen mit umgebendem hypodensem Ödem, nach Gabe iodhaltigen Kontrastmittels kann eine Zunahme der Densität erreicht werden (3).

Als zu verwendende Standard-MRT-Sequenzen in der Diagnostik von Hirnmetastasen gelten T1-gewichtete Sequenzen vor und nach Applikation Gadolinium-haltigen Kontrastmittels (KM), T2-gewichtete Sequenzen und eine FLAIR (fluid attenuation inversion recovery)-Sequenz (3,40). Typischerweise stellen sich Hirnmetastasen in der MRT-Bildgebung als einzelne oder multiple und in diesem Fall oftmals unterschiedlich große und in verschiedenen ZNS-Arealen lokalisierte, sphärische, relativ scharf begrenzte Läsionen im Bereich der Rinden-Mark-Grenze dar (2,3,40,42). Oftmals werden die Läsionen von einem vasogenem Ödem umgeben, welches sich üblicherweise auf die weiße Substanz unter Aussparung der angrenzenden Cortexanteile beschränkt, dabei ggf. ein fingerförmiges Erscheinungsbild aufweist und eine die Größe des Tumors unter Umständen deutlich übertreffende Ausdehnung annehmen kann (2,3,40,42). In nativen T1-gewichteten Aufnahmen präsentieren sich Metastasen selbst meist hypo- bis isointens, das peritumorale Ödem hypointens im

Vergleich zum umgebenden Hirngewebe (3,40,42). Hyperintense Signale im Bereich des Tumors können auf das Vorliegen kürzlich stattgefundener Blutungen oder Melanin-Ablagerungen, wie sie insbesondere bei Melanom-Metastasen vorkommen, hinweisen (2,3,42). In Hirnmetastasen, insbesondere in deren Randbereich, lässt sich eine Disruption der in gesundem Hirngewebe physiologischerweise intakten Blut-Hirn-Schranke mit konsekutivem KM-Übertritt nachweisen (42,43), wodurch sich Hirnmetastase ab Erreichen einer bestimmten Größe in KM-gestützten T1-gewichteten Sequenzen in der überwiegenden Zahl an Fällen als hyperintense Läsionen mit variablem KM-Anreicherungsmuster zeigen (3,42). Unter Umständen kann sich so auch das Bild eines am Rand ringförmig KM-anreichernden Tumors mit zentraler Aussparung ergeben, welche beispielsweise als Korrelat einer zentralen Nekrose, eines muzinösen Inhalts oder einer zystischen Struktur gewertet werden kann (2,3). In T2-gewichteten Sequenzen erscheinen Hirnmetastasen in der Regel hyperintens (3,39), allerdings sind abhängig von der Binnenstruktur des Tumors auch andere Intensitäten möglich (2,42). Das sie umgebende Ödem zeigt sich sowohl in T2-gewichteten Sequenzen als auch in der FLAIR-Sequenz hyperintens und sein Ausmaß kann dabei in letzterer besonders gut dargestellt werden, da in dieser die in T2-gewichteten Sequenzen mit dem sich vor Ort befindlichem Liquor assoziierten Hyperintensitäten supprimiert werden (2,3,42).

Ebenso wie die klinischen Zeichen von Hirnmetastasen gelten auch die im Vorangegangenen beschriebenen radiographischen Merkmale als nicht spezifisch für Hirnmetastasen (2,3,40). Mögliche Differenzialdiagnosen stellen sowohl primäre Hirntumoren, insbesondere höhergradige Gliome oder primäre ZNS-Lymphome, als auch nicht-neoplastische Läsionen dar, wie etwa Hirnabszesse, Erkrankungsherde demyelinisierender Erkrankungen, vaskuläre Läsionen sowie cerebral lokalisierte Granulome autoimmuner oder infektiöser Erkrankungen (2,3,41,42). Eine besondere Herausforderung stellen hierbei ringförmig KM-anreichernde Läsionen dar, wie sie insbesondere auch bei höhergradigen Gliomen und Abszessen, seltener bei primären ZNS-Lymphomen oder Multipler Sklerose, zu finden sind (3,42). Diesbezüglich können mit der diffusionsgewichteten Bildgebung (eng. diffusion weighted imaging/DWI), der Messung des cerebralen Blutvolumens (CBV) oder der MR-Spektroskopie (MRS) erweiterte MR-Bildgebungsmodalitäten zur Abklärung herangezogen werden (2,3,39–42).

Zur definitiven Diagnose einer Hirnmetastasen-suspekten Befundes ist eine histopathologische Analyse der betreffenden Läsion obligat. Als Goldstandard zur Gewinnung des hierfür benötigten Gewebes gilt eine chirurgische Resektion der Raumforderung, alternativ ist auch eine stereotaktische Biopsie möglich (2). Aus dem gewonnenen Material wird nach routinemäßiger Formalin-Fixierung und Einbettung in Paraffin ein HE-gefärbter histologischer Schnitt angefertigt und analysiert, daran anschließend folgen ggf. immunhistochemische und molekulargenetische Untersuchungen (2,41). Neben diagnostischen Unsicherheiten bezüglich der tatsächlich vorliegenden Krankheitsentität kann eine Probeentnahme auch zur Identifikation von molekularen Markern prädiktiven oder diagnostischen Werts bei bereits bekanntem Primärtumor, etwa zur Planung einer molekularen zielgerichteten Therapie (s.u.), indiziert sein (2,41).

Bei Patienten mit unbekanntem Primärtumor oder noch ausstehender Evaluation des extrakraniellen Krankheitsstatus erfolgt auf die Detektion eines Hirnmetastasen-suspekten Befundes in der Bildgebung ein systemisches Staging zur Identifikation des Primarius und ggf. weiterer Tumorabsiedlungen (2,3,39,41). Dieses umfasst in der Regel neben einer klinischen Untersuchung mit Schwerpunkt auf mögliche Befunde der Haut oder äußeren Geschlechtsorgane eine thorakale CT-Untersuchung, eine Sonographie oder CT-Untersuchung des Abdomens und Beckens sowie ggf. eine Mammographie, ferner kann unter Umständen auch die Durchführung eines Ganzkörper-<sup>18</sup>F-FDG-PETs (<sup>18</sup>F-Fluorodeoxyglucose-Positronenemissionstomographie) indiziert sein (2,3,39,41,42). Bei klinischem oder radiologischem Verdacht auf das Vorliegen eines Mitbefalls der Meningen wird darüber hinaus eine zytologische Analyse des Liquors vorgenommen (2,41).

## **2.2.4 Therapie**

Die verschiedenen in der Behandlung von Hirnmetastasen zur Verfügung stehenden Therapieoptionen spielen insbesondere hinsichtlich ihrer Funktionsweise und potenziellen Nebenwirkungen eine entscheidende Rolle beim Verständnis der im Rahmen dieser Arbeit behandelten Forschungsprobleme. Deren Erläuterung erfolgt daher im Folgenden mit Schwerpunkt auf den hierfür relevanten Aspekten. Auf eine

Diskussion des genauen, sich im aktuellen wissenschaftlichen Diskurs befindlichen therapeutischen Algorithmus wird dagegen aufgrund der für zahlreiche Behandlungssituationen bislang ausstehenden evidenzbasierten Vorschläge (29,44,45) und mangels Relevanz im Hinblick auf das Verständnis der vorliegenden Arbeit verzichtet. Aus gleichem Grund wird von einer Darstellung bislang nicht etablierter Therapieverfahren sowie rein supportiver Maßnahmen abgesehen.

Grundsätzlich lassen sich in der spezifischen Behandlung von Hirnmetastasen lokale und systemische Ansätze unterscheiden. Zu den etablierten Lokalverfahren rechnet man die vollständige chirurgische Entfernung von Hirnmetastasen (*engl.* gross total resection/GTR) einerseits sowie die Radiotherapie in Form der Ganzhirnbestrahlung (*engl.* whole brain radiation therapy/WBRT) oder der stereotaktischen Radiochirurgie (*engl.* stereotactic radiosurgery/SRS) andererseits (29,44). An systemischen Ansätzen existiert die medikamentöse Therapie mittels klassischer zytostatischer Chemotherapeutika, molekularer zielgerichteter antineoplastischer Medikamente und Immuncheckpoint-Inhibitoren (29,44). Die Auswahl der individuell angewandten Therapieverfahren ist von zahlreichen Faktoren abhängig, zu welchen insbesondere der Allgemeinzustand, der neurologische Status und die Komorbiditäten des Patienten, das Ausmaß der primären Tumorerkrankung und der cerebralen Metastasierung sowie die histologische Art und die molekulare Ausstattung des Primärtumors und der Hirnmetastasen zählen (29,46,47). Basierend auf diesen Faktoren und in Zusammenschau mit der etwaigen Therapie des zugrundeliegenden Primärtumors erfolgt in einem interdisziplinären Ansatz die Festlegung einer individuellen Therapiestrategie für jeden einzelnen Patienten, welche üblicherweise eine Kombination mehrerer verschiedener Verfahren umfasst (29).

Die operative Therapie von Hirnmetasten stellte eine wichtige Form der lokalen Therapie dar. Standardmäßig wird hierbei mikrochirurgisch mittels einer en-bloc-Resektion die betreffende Metastase vollständig und unter Aussparung möglichst großer Teile des angrenzenden vitalen Hirngewebes exstirpiert (29,46,48,49). Zur Identifizierung der tatsächlichen Tumormasse und Schonung nicht-betroffenen Hirngewebes, insbesondere eloquenter Hirnareale, können im Vorfeld funktionelle Bildgebungsmethoden herangezogen werden und während des Eingriffs ein Neuronavigationssystem, intraoperatives neurophysiologisches Monitoring sowie Fluoreszenz-gestützte Markierungsverfahren genutzt oder die Resektion ggf. als

Wach-Operationen geplant werden (29,46,49–51). Bei Verletzung eloquenter Hirnareale im Rahmen des Eingriffs ist das Auftreten von transienten oder permanenten neurologischen Defiziten mit unter Umständen erheblichen Auswirkungen auf die Lebensqualität des Patienten möglich (46,52). Zudem sind neben den allgemeinen peri- und postoperativen Risiken eines chirurgischen Eingriffs inklusive des hierfür notwendigen Narkoseverfahrens als häufigste zu einer Re-Operation führenden Komplikation die Entwicklung intrakranieller Hämatome und Infektionen sowie eine Erhöhung des intrakraniellen Drucks in Folge eines Liquoraufstaus mit jeweils potenziell letalem Ausgang zu beobachten (52,53). Eine sorgfältige Abwägung der Indikation für dieses Therapieverfahren im Vergleich zu anderen Optionen ist daher in Anbetracht der potenziellen unerwünschten Folgen unabdingbar. Als wichtigste Indikation zur operativen Herangehensweise gilt die Notwendigkeit der schnellen Senkung einer auf Hirnmetastasen zurückzuführenden intrakraniellen Druckerhöhung, da durch dieses Verfahren im Vergleich zu anderen der schnellste Effekt erzielt werden kann (29,46). Ebenso ist die operative Resektion Mittel der Wahl bei gegebener Notwendigkeit einer Gewebegewinnung zur histopathologischen Untersuchung, wie es etwa bei diagnostischer Unsicherheit bezüglich der Entität der Raumforderung, unbekanntem Primarius oder einer intendierten molekulargenetischen Diagnostik zur Planung zielgerichteter Therapien der Fall ist (29,46). Darüber hinaus gilt die operative Resektion gegenüber der Strahlentherapie als effektiver bei Metastasen mit großem Volumen und zystischen oder nekrotischen Anteilen (29,46). Unabhängig von den verschiedenen Optionen einer möglichen begleitenden medikamentösen antineoplastischen Therapie erfolgt häufig eine Kombination der operativen Metastasenresektion mit einer postoperativen Strahlentherapie, entweder in Form einer stereotaktischen Bestrahlung des Tumorbettes oder einer WBRT zur Senkung der üblicherweise mindestens 50% hohen Lokalrezidivrate (29,46,47,49).

Eine Alternative zur operativen Resektion stellt die stereotaktische Radiochirurgie (SRS) dar (45). Hierunter versteht man die zielgenaue Bestrahlung eines definierten Zielvolumens unter weitestgehender Schonung des außerhalb der Zielläsion liegenden Gewebes mittels einer hohen, i.d.R. einmaligen Strahlendosis, welche an der Grenze des Zielvolumens steil abfällt (47). In Abhängigkeit von der Ausdehnung des bestrahlten Volumens beträgt diese Dosis dabei üblicherweise zwischen 15 Gy

und 25 Gy (29,47). Wesentliches Merkmal zum Erreichen der notwendigen Genauigkeit der Radiotherapie ist die Fixierung des Kopfes des Patienten und damit die Immobilisierung des zu bestrahlenden Zielvolumens während der Strahlenapplikation mittels invasiv im Schädelknochen verankerter Metallgestelle oder nichtinvasiv befestigter thermoplastische Masken (3,47). Daneben ist die exakte Planung des zu bestrahlenden Volumens obligater Bestandteil bei der erfolgreichen Durchführung einer SRS (47). Hierbei wird zwischen dem als „gross total volume (GTV)“ (47,54) bezeichneten makroskopischen Tumervolumen, definiert anhand der mittels verschiedener Bildgebungsmodalitäten ersichtlichen Tumorausdehnung, und dem gewünschten von der Strahlung erfassten „clinical target volume (CTV)“ (47,54) unterschieden, welches über das GTV hinausgehende, bildgebend nicht detektierbare Tumoranteile umfasst, wie etwa eine postulierte Tumorzell-Infiltration auf mikroskopischer Ebene. Das „planning target volume (PTV)“ (47,54) schließlich beinhaltet neben dem CTV optional noch eine individuelle Sicherheitszone, welche sich aus den technischen Ungenauigkeiten des verwendeten Strahlenapplikationssystems und der Zielfixierungsmethodik ergeben kann.

Zu den wichtigsten Spätkomplikationen der SRS zählt neben den allgemeinen Risiken einer Radiotherapie die Strahlennekrose, welche den zeitlich verzögerten Untergang von Hirngewebe im Bereich des bestrahlten Volumens und dessen Umgebung darstellt und mit einer Häufigkeit von 5-30% auftritt (44,55,56). Ebenso ist im kurzfristigen Verlauf die Exazerbation und/oder das Neuauftreten neurologischer Symptome durch akute Verschlechterung des perifokalen Ödems oder die Entwicklung einer sog. Pseudoprogression aufgrund strahleninduzierter lokaler inflammatorischer Prozesse möglich (55). Als in Bezug auf das Gesamtüberleben der Patienten nach aktuellem Wissensstand der chirurgischen Therapie im Wesentlichen gleichwertige Alternative (45) findet die SRS standardmäßig Anwendung in der Behandlung von ein bis vier Hirnmetastasen mit einem Durchmesser von jeweils maximal 2,5-3,5 cm (29,47) und kann bei Vorliegen von bis zu zehn Hirnmetastasen mit einem kumulativen Tumervolumen von maximal 15 mL angewandt werden (29). Hierbei stellt die SRS gegenüber der operativen Therapie das Mittel der Wahl bei eloquent lokalisierten oder nicht operablen Läsionen sowie bei intendierter nichtinvasiver und/oder ambulanter Behandlung dar (29,47). Darüber hinaus wird die SRS adjuvant im Rahmen der postoperativen Bestrahlung der chirurgischen Resektionshöhle zur Reduktion der

Rezidivrate als komplikationsärmere Alternative zur WBRT bevorzugt eingesetzt (29,45–47).

Die Ganzhirnbestrahlung (WBRT) stellt eine weitere lokale Therapieform dar. Sie erfolgt typischerweise mit einer kumulativen Strahlendosis von 20-30 Gy, aufgeteilt in fünf bis zehn Einzelfractionen (29,57), und erfasst im Gegensatz zur SRS und zur operativen Therapie nicht nur die spezifischen Zielläsionen, sondern das gesamte Hirngewebe. Hierdurch wird die bedeutendste Nebenwirkung der WBRT erklärt: Aufgrund verschiedener, auf zellulärer Ebene ubiquitär im Hirngewebe verursachter Strahlenschäden (55–57) lässt sich bei den meisten Patienten mit einer Latenz von mehreren Monaten bis Jahren ein signifikanter Abbau ihrer neurokognitiven Fähigkeiten, wie beispielsweise Lern-, Aufmerksamkeits- und Gedächtnisstörungen sowie Einschränkungen exekutiver Funktionen, und eine darauf zurückzuführende signifikante Minderung der Lebensqualität beobachten (29,55,57,58). Aus diesem Grund ist die Indikation zur WBRT als Primärtherapie bei Hirnmetastasen oder als adjuvante Therapie nach operativer Metastasen-Entfernung zugunsten der in dieser Situation ebenso effektiven, jedoch komplikationsärmeren SRS überwiegend verlassen worden (29,47). Anwendung findet die WBRT heutzutage primär als Reservetherapie bei Nichtanwendbarkeit oder Versagen anderer Therapieoptionen, wie etwa bei einer sehr großen Anzahl an Hirnmetastasen, als prophylaktische Ganzhirnbestrahlung bei SCLC sowie im palliativen Setting zur symptomatischen Behandlung (29,47).

In der systemischen medikamentösen Behandlung von Hirnmetastasen spielt die Therapie mit klassischen Zytostatika aufgrund ihrer im Allgemeinen nur eingeschränkten Wirksamkeit im ZNS lediglich eine untergeordnete Rolle (2). Eine Ausnahme hiervon bilden Patienten mit Metastasen sehr chemosensitiver Tumoren, wie etwa Keimzelltumoren oder SCLC (29), sowie Patienten mit cerebral metastasiertem Mammakarzinom (2,3,29). Nebenwirkungen im Rahmen der Zytostatika-Therapie treten regelhaft auf und können ein breites klinisches Spektrum aufweisen; zu den am häufigsten beobachteten zählen dabei unter anderem Übelkeit und Erbrechen, Diarrhoe, Fatigue, Kopf- und Gliederschmerzen, Alopezie, Mukositiden, Myelosuppression, Infektionen, Neuropathien, Kardiomyopathien, Hepato- und Nephrotoxizität sowie Fertilitätsstörungen (59–62).

Einen neueren Behandlungsansatz bildet die molekulare zielgerichtete Tumorthherapie mittels Substanzen, welche sich spezifisch gegen qualitativ oder quantitativ alterierte molekulare Zielstrukturen von Krebszellen und deren assoziierte Signalwege richten, die für das Wachstum und die Proliferation des entsprechenden Tumors eine essenzielle Rolle spielen (44). Hierzu zählen sowohl auf monoklonalen Antikörpern basierende Wirkstoffe als auch niedermolekulare Substanzen, insbesondere Tyrosinkinase-Inhibitoren und andere Kinase-Inhibitoren (44). Zu den bedeutendsten Krebserkrankungen, bei denen im Falle einer cerebralen Metastasierung eine etablierte Therapie mit ZNS-wirksamen zielgerichteten Substanzen erfolgt, zählt das Mammakarzinom mit HER2-Überexpression, das NSCLC mit ALK-Rearrangement oder mit EGFR-Mutation sowie das BRAF-mutierte Melanom (2,29,44). Therapievoraussetzung hierbei ist jeweils der molekularpathologische Nachweis einer solchen genetischen Alteration aus dem Tumorgewebe, idealerweise aus der Hirnmetastase selbst (29), da sich Primarius und Sekundärtumoren in ihrer genetischen Ausstattung aufgrund der intertumoralen genetischen Heterogenität unterscheiden können (vgl. Kapitel 2.1.2 *Pathophysiologie*). Auch Vertreter dieser neueren Substanzklasse können trotz ihres selektiveren Wirkmechanismus verschiedenste und potenziell schwerwiegende Nebenwirkungen beispielsweise dermatologischer, ophthalmologischer, gastrointestinaler, pulmonaler, kardialer, hepatischer oder neurologischer Art (63–65) hervorrufen, deren Identifizierung und Verständnis Gegenstand aktueller Forschung ist (44).

Die Therapie mittels sog. Immuncheckpoint-Inhibitoren, welche zu einer Verstärkung der antineoplastischen Aktivität des körpereigenen Immunsystems führen, stellt einen weiteren neuen Ansatz der medikamentösen Tumorthherapie dar (44,66,67). Bislang etablierte Substanzen bei der Behandlung cerebraler metastasierter Tumorerkrankungen richten sich gegen die Moleküle PD-1 (programmed cell death protein 1), PD-L1 (programmed cell death-ligand 1) sowie CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4) und werden hierbei in der Therapie von NSCLC, SCLC sowie Melanomen eingesetzt (2,29,44). Durch die verstärkte Aktivierung des Immunsystems im Rahmen der Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren kann es zu einer Vielzahl an immunvermittelten Nebenwirkungen mit oftmals schwerer Ausprägung kommen (67). Die Anwendung dieser Wirkstoffe bei der Behandlung von Hirnmetastasen erfolgt dabei, ebenso wie die der anderen medikamentösen

TumortheraPIeformen, oftmals in adjuvanter oder neoadjuvanter Form in Kombination mit o.g. lokalen Therapieverfahren (29,44,67). Speziell für die Kombination der Checkpoint-Inhibitoren-Therapie mit einer SRS weisen dabei aktuelle Studien auf eine synergistische Wirkung hin, welche auf eine Verstärkung der antineoplastischen Aktivität des Immunsystems durch strahleninduzierte immunmodulatorische Effekte auf die Immunzellen des Tumormikromilieus zurückzuführen ist (68).

### **2.2.5 Prognose**

Die genaue Prognose von Patienten mit Hirnmetastasen ist aufgrund methodischer Unterschiede der verschiedenen diese Thematik behandelnden Studien nicht eindeutig bestimmbar (5), stellt sich im Allgemeinen aber trotz eines signifikanten Anstiegs des medianen Überlebens von Patienten mit Hirnmetastasen in den vergangenen Jahren (69,70), welcher auf therapeutische und diagnostische Fortschritte in der Krebstherapie zurückzuführen ist (70), noch immer als äußerst ungünstig dar: So beträgt das mediane Überleben betroffener Patienten ab dem Zeitpunkt der Diagnosestellung von Hirnmetastasen in aktuellen, große Fallzahlen betrachtenden Studien über alle dabei erfassten primären Tumorerkrankungen hinweg lediglich 6-13 Monate (69,70).

Die Spannweite der Überlebenszeit variiert interindividuell erheblich und wird neben dem histologischen Typ des Primarius noch von weiteren Parametern signifikant beeinflusst (69). Zu den wesentlichen als prognostisch relevant evaluierten Faktoren in den häufigsten für eine cerebrale Metastasierung ursächlichen Primärtumoren zählen dabei gemäß dem in der Literatur als präziseste Prognose-Skala (71) geltenden „GPA (Graded Prognostic Assessment)-Score“ (72) das Patientenalter, der Performance-Status des Patienten, die Anzahl an Hirnmetastasen und das Vorhandensein bzw. Fehlen von extrakraniellen Metastasen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung (69,71–73). Mit dem Aufkommen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse und dem Einsatz neuartiger Medikamente wurden weitere, jeweils Tumortyp-spezifische Prognosefaktoren identifiziert. So zählen etwa im aktuellsten, aus den Jahren 2020 (69) bzw. 2022 (73) stammenden GPA-Score der Hormonrezeptor- und HER2-Status beim Mammakarzinom, der histologische Subtyp

beim NSCLC sowie der EGFR-, ALK- und PD-L1-Status beim NSCLC-Adenokarzinom, der Serum-Hämoglobinwert beim Nierenzellkarzinom und das Vorhandensein einer BRAF-Mutation beim Malignen Melanom zu den weiteren prognostisch relevanten Parametern (69,73). Entsprechend dieser Faktoren können die Patienten für jeden der im GPA-Score erfassten Tumortyp in jeweils vier Gruppen unterschiedlicher Prognose eingeteilt werden. Über alle o.g. Tumorarten hinweg betrug hierbei das mediane Überleben aktuellen Daten zufolge für die vier Gruppen in prognostisch aufsteigender Reihenfolge 5, 11, 20 und 33 Monate (69). Abhängig vom histologischen Primärtumortyp konnte dabei ein medianes Überleben von 10 Monate bei Patienten mit SCLC (73), 12 Monate beim NSCLC, 10 Monate beim Malignem Melanom, 16 Monate beim Mammakarzinom, 8 Monate bei gastrointestinalen Karzinomen und 12 Monate beim Nierenzellkarzinom ermittelt werden (69).

Da die Planung der individuellen Therapie eines Patienten mit Hirnmetastasen maßgeblich von seiner mutmaßlichen Prognose beeinflusst wird, kommt der Prognoseabschätzung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eine fundamentale Rolle zu (73,74). Eine fortwährende Suche nach weiteren prognostisch relevanten Parametern neben den bereits im GPA als solche integrierten ist folglich Gegenstand aktueller Forschung. So befindet sich etwa als ein weiterer potenzieller neuer Faktor prognostischer und therapeutischer Relevanz das histologische Infiltrationsmuster von Hirnmetastasen in der wissenschaftlichen Diskussion (17,18).

## **2.3 Wachstumsmuster von Hirnmetastasen**

Im Folgenden wird der aktuelle Stand der Forschung hinsichtlich der wichtigsten Aspekte des Wachstumsmusters von Hirnmetastasen und dessen Bedeutung für die im Rahmen der vorliegenden Arbeit behandelten Thematik dargestellt. Dies umfasst die Existenz und Häufigkeit infiltrativen Wachstums von Hirnmetastasen und dessen verschiedene Formen einerseits sowie einen Überblick über seine Bedeutung im klinischen Kontext andererseits. Letzterer Aspekt wird abschließend im Kapitel Diskussion unter Einbezug der im Rahmen dieser Arbeit gewonnen Ergebnisse in ausführlicher Weise erneut zur Erörterung gebracht.

### 2.3.1 Häufigkeit und Formen des Wachsmusters von Hirnmetastasen

Lange Zeit wurde der Randbereich von Hirnmetastasen als scharf abgegrenzt gegenüber dem umliegenden Hirnparenchym betrachtet und deren Wachsmuster, im Gegensatz zu dem von diffus ins Gewebe infiltrierenden Gliomen, als nicht-infiltrativ verdrängend angenommen (12,75). So wurden Hirnmetastasen beispielsweise noch zu Beginn des 21. Jahrhundert als ideale Ziele für eine Behandlung mittels radiochirurgischer Techniken aufgrund ihrer – vermeintlich – klar definierten Ränder beschrieben (75,76). Ab den frühen 2000er-Jahren wurden erstmals Ergebnisse publiziert, die der Annahme von klar abgegrenzten Hirnmetastasen-Rändern widersprachen, indem die infiltrative Natur des Metastasen-Wachstums anhand verschiedener Wachsmuster, darunter auch infiltrierender, gezeigt wurde.

Leenders und Küsters veröffentlichten ab dem Jahr 2001 mehrere Studien über experimentelle Melanom-Hirnmetastasen in Mäusen und stellten dabei in einem Teil der Läsionen ein infiltratives Wachstum der Melanom-Metastasen entlang von Hirngefäßen fest, welches als sog. „Gefäß-Kooption“ (77–80) bezeichnet wurde. Ebenfalls ab dem Jahr 2001 wurden Autopsie-Studien über Hirnmetastasen in Menschen veröffentlicht, die ein infiltratives Wachstum ebenjener in das umliegende Hirngewebe zeigten. So beschrieben Neves et al. in 26 von 66 autopsierten SCLC-Metastasen ein stark diffuses Invasionsmuster mit kaum abgrenzbaren Metastasengrenzen (81) und Baumert et al. konnten in einer 45 Patienten mit Hirnmetastasen verschiedener Primärtumoren umfassenden Kohorte ein infiltratives Wachstum in 63% aller Metastasen entdecken (82). Dabei stellten sie nicht nur das infiltrative Wachstum als solches fest, sondern auch zwei unterschiedliche Muster der Infiltration, welche sie als diffus infiltrierend und als Infiltration mit nestförmigen Tumorsatelliten jenseits des Metastasenrandes beschrieben (82). In einer weiteren Autopsiestudie von Hirnmetastasen verschiedener Primärtumoren konnten Berghoff et al. im Jahr 2013 ein infiltratives Wachstum der Metastasen in etwa der Hälfte der Fälle sowie ebenfalls unterschiedliche Infiltrationsmuster feststellen, welche sie als „diffus infiltrierend“ (83) und als „Gefäß-kooptierend“ (83) bezeichneten.

Erstmals das infiltrative Wachstum von Hirnmetastasen lebender Patienten untersuchte eine Studie von Tabaka et al. aus dem Jahr 2006, in welcher das operativ

entfernte Metastasengewebe von 66 Patienten mit Hirnmetastasen primärer Lungenkarzinome histopathologisch untersucht wurde (84). Ähnlich wie in der späteren Autopsiestudie von Berghoff et al. (83) konnten auch in dieser Studie neben scharf gegen das umliegende Hirnparenchym abgegrenzten Metastasen auch solche mit infiltrativem Wachstum gefunden werden (84). Beschrieben wurde deren Muster dabei entweder als Metastasen mit das Hirngewebe entlang von Gefäßen penetrierenden Tumorzellen oder als Metastasen mit kaum bis unmöglich gegenüber dem Hirnparenchym abgrenzbaren Rändern aufgrund diffuser Infiltration zahlreicher einzelner oder in kleinen Gruppen angeordneter Tumorzellen (84). Ebenfalls in einer Studie von reseziertem Metastasengewebe konnten Kamp et al. im Jahr 2012 in etwa 60% der 43 Patienten mit operativ entfernten Hirnmetastasen mit histopathologischer Untersuchung des Hirnmetastasen-Hirnparenchym-Übergangs eine irreguläre Tumorgrenzfläche mit zungenförmigen Ausstülpungen der Metastase und kleinen perivaskulären Ansammlungen von Tumorzellen im angrenzenden Hirngewebe feststellen (85).

Auch in Studien, die den Metastasen-Hirnparenchym-Übergang oder das peritumorale Gewebe mittels intraoperativ gewonnener Biopsien histopathologisch beurteilten, wurde das infiltrative Wachstum von Hirnmetastasen – mit Ausnahme einer Studie von Raore et al. aus dem Jahr 2011 (86) – nachgewiesen. Siam et al. entdeckten in ihrer im Jahr 2015 veröffentlichten Studie über das Wachstumsmuster von experimentellen Hirnmetastasen unterschiedlicher Zelllinien in einem ex vivo-Modell drei verschiedene Infiltrationsmuster: Infiltration von Tumorzellen in Clustern, als einzelne Zellen bzw. kleine Zellkugeln oder entlang von Gefäßen im Sinne eines Gefäß-kooptierenden Wachstums (17). Des Weiteren führten sie eine prospektive Sammlung von Gewebeproben durch, indem bei insgesamt 39 Patienten nach erfolgter kompletter Resektion einer Hirnmetastase aus dem Bereich der Resektionshöhle Biopsien entnommen und histopathologisch auf das Wachstumsmuster der Metastasen untersucht wurden. Hierbei wurde bei 64% der Patienten ein infiltratives Wachstum der Metastase über die chirurgisch determinierte Tumorgrenze hinaus in das umgebende Hirnparenchym festgestellt (17). Fiss et al. kamen in einer ähnlichen Studie aus dem Jahr 2019 zu vergleichbaren Ergebnissen: Im Anschluss an die komplette Resektion von Hirnmetastasen in insgesamt 77 Patienten wurden Biopsien aus dem umliegenden Hirngewebe entnommen und histopathologisch beurteilt, dabei wurde bei 64% der

Patienten ein infiltratives Wachstum der Hirnmetastasen festgestellt (87). Zu einem noch höheren Anteil an Patienten mit Metastasen infiltrativen Wachstums kam die im Jahr 2020 veröffentlichte Studie von Schatlo et al., in der nach erfolgter Resektion der Metastase und Entnahme von Biopsien aus der Wand der Resektionshöhle in 96% aller 25 Patienten mindestens eine Biopsie positiv auf infiltrierte Zellen getestet wurde. Die Autoren der Studie merkten jedoch einen etwaigen Selektionsbias hin zu infiltrativ wachsenden Metastasen an (88). Ein niedrigerer Anteil an infiltrativem Wachstum konnte auch in einer Studie von Mercea et al. aus dem Jahr 2021 beobachtet werden, in welcher aus dem peritumoralen Gewebe von insgesamt 58 Metastasen nach erfolgter Resektion des Tumors Biopsien entnommen wurden und in 31% der 58 Metastasen ein infiltratives Wachstum nachgewiesen wurde, wobei dieses – ähnlich wie in früheren Studien beschrieben – als diffuse Einzelzellinfiltration oder als Gefäß-Koooption imponierte (89).

Aus der Zusammenschau der genannten Studien lässt sich ableiten, dass Hirnmetastasen – anders, als lange Zeit angenommen – keineswegs in der Regel scharf abgegrenzte Läsionen sind, sondern sie in einem beträchtlichen Teil aller Fälle infiltrativ in das umliegende Hirnparenchym wachsen. Vor diesem Hintergrund und aufgrund der bereits bekannten Existenz verschiedener Wuchsmuster in Lungen- und Lebermetastasen konnten Blazquez et al. in einem im Jahr 2020 erschienenen Übersichtsartikel für die unterschiedlichen bis dahin in der Literatur beschriebenen Wuchsformen von Hirn-, Leber- und Lungenmetastasen unter dem Begriff des „macro metastasis/organ parenchyma interface (MMPI)“ (17,18) insgesamt neun verschiedene Muster nach aufsteigender Invasivität identifizieren (18). Diese unterteilten sie in ein nichtinfiltrativ-verdrängendes MMPI ohne oder mit ein- bzw. mehrschichtiger reaktiver Pseudokapsel einerseits sowie ein infiltratives MMPI andererseits, entweder in Form eines epithelial-infiltrativen MMPIs mit Strang-, Cluster-, glandulärer oder angiotroper Infiltration oder als diffus-infiltratives MMPI mit oder ohne sichtbarer makroskopischer Metastase (18).

### **2.3.2 Bedeutung der verschiedenen Wachsmuster von Hirnmetastasen**

Die Unterscheidung verschiedener Wachsmuster von Hirnmetastasen zeichnet sich durch eine potenziell erhebliche klinische Relevanz aus. So ist etwa bereits von Leber- und Lungenmetastasen bekannt, dass diese ebenfalls unterschiedliche Wachsmuster aufweisen und bestimmte Muster eine signifikante Korrelation mit der Prognose der betroffenen Patienten zeigen (90,91). Tatsächlich existieren auch für das Wachsmuster von Hirnmetastasen Hinweise darauf, dass diese von signifikanter prognostischer Bedeutung sind.

In der bereits vorangehend beschriebenen, prospektiv konzipierten Studie von Siam et al. aus dem Jahr 2015 wurde nicht nur ein infiltratives Wachstum von Hirnmetastasen in das umliegende Hirngewebe entdeckt, sondern es gelang darüber hinaus, einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem Wachsmuster von Hirnmetastasen und der Prognose der Patienten nachzuweisen (17). Nach histopathologischer Beurteilung des Wachsmusters von Biopsien aus dem peritumoralen Gewebe resezierter Metastasen von 35 Patienten konnte eine signifikant höhere 2-Jahres-Überlebensrate in der Kohorte der Patienten mit nicht-infiltrativem Metastasen-Wachstum verglichen mit der Kohorte infiltrativen Wachstums beobachtet werden (17). Des Weiteren fanden sich bemerkenswerter Weise auch alle Langzeit-Überlebenden in erstgenannter Kohorte wieder (17). Weitere Autoren hielten einen Einfluss des Infiltrationsmusters auf die Überlebenszeit betreffender Patienten ebenso für realistisch, wenngleich in ihren Studien, möglicherweise methodisch bedingt (48,89), ein solcher Nachweis auf statistisch signifikantem Niveau nicht gelang (83,89). Weitere Studien über den prognostischen Wert der verschiedenen Wachsmuster fehlen bislang, sodass sich die aktuelle Evidenzlage zu diesem Thema ohne klare Aussage darstellt.

Darüber hinaus sahen Wissenschaftler in der Entdeckung des infiltrativen Wachstums von Hirnmetastasen auch Konsequenzen hinsichtlich der konkreten Durchführung lokaler Therapieverfahren gegeben. So wurden etwa neue Techniken der operativen Metastasen-Entfernung erprobt, bei welchen beispielsweise eine zusätzliche an die resezierte Metastase angrenzende Schicht peritumoralen Gewebes und damit potenziell infiltrativ wachsende Tumorzellen entfernt wurden (92–94). Hierbei ließ sich

verglichen mit der Standardtechnik chirurgischer Metastasen-Resektionen tatsächlich eine signifikant bessere lokale Tumorkontrolle nachweisen (92–94). Auch hinsichtlich der Behandlung mit radiochirurgischen Eingriffen wird vor diesem Hintergrund eine Ausdehnung der lokalen Therapie von Hirnmetastasen über die in der Regel mittels MR-tomographischer Bildgebung definierten Grenzen der Läsion hinaus diskutiert. Zur Erfassung potenziell außerhalb der sichtbaren Läsion infiltrierter Tumoranteile untersuchten mehrere Studien den Einfluss einer Ausdehnung des zu bestrahlenden Zielvolumens um eine zusätzliche 1-2 mm breite Randzone (76,95,96). Während mehrere Autoren dabei eine signifikant reduzierte Lokalrezidivrate feststellten (76,95), konnte in einer anderen Studie kein signifikant besseres Outcome, dafür jedoch eine erhöhte Komplikationsrate beobachtet werden (96). Zusammenfassend finden sich folglich in der wissenschaftlichen Literatur unabhängig eines etwaigen Einflusses auf die Überlebenszeit betroffener Patienten zahlreiche Hinweise auf eine signifikant bessere lokale Tumorkontrolle bei Einbeziehung von peritumoralen Gewebeanteilen mit potenziell infiltrierten Tumorzellen in die operative oder radiotherapeutische Behandlung von Hirnmetastasen, wenngleich auch hier hochwertige wissenschaftliche Studien zur eindeutigen Beurteilung dieser Thematik bislang noch ausstehen.

Anders als bei Hirnmetastasen konnte bei Glioblastomen als häufigster primärer Hirntumor im Erwachsenenalter bereits nachgewiesen werden, dass deren MR-tomographisches Wachsmuster signifikant mit unterschiedlichen Überlebenszeiten assoziiert ist, wobei ein infiltrativ imponierendes Wachsmuster mit einem kürzeren Überleben einhergeht (97,98). Vor diesem Hintergrund befassen sich zunehmend auch Studien über Hirnmetastasen mit der Identifizierung mittels Bildgebung gewonnener, nichtinvasiver Prädiktoren für das Überleben betroffener Patienten (42,87,99).

## **2.4 Forschungsprobleme und Ziele der Arbeit**

Hirnmetastasen stellen aufgrund ihrer großen und fortwährend steigenden Inzidenz, der gravierenden Effekten auf das Überleben und die Lebensqualität der Patienten sowie der mit ihnen verbundenen hohen Therapiekosten ein klinisch und sozioökonomisch äußerst relevantes Krankheitsbild mit künftig weiter zunehmender

Bedeutung dar. Trotz ihrer im Allgemeinen sehr ungünstigen Prognose weisen betroffene Patienten bedeutende interindividuelle Unterschiede in der medianen Überlebenszeit auf. Vor dem Hintergrund patientenorientierter und ökonomischer Abwägungen kommt der Abschätzung der Prognose des Patienten bei der Wahl der individuell optimalen Therapiestrategie aus einer Vielzahl an komplexen Behandlungsoptionen mit jeweils potenziell erheblichen Nebenwirkungsprofilen eine zentrale Rolle zu.

Neueste wissenschaftliche Erkenntnisse konnten die Existenz verschiedener Wuchsmuster von Hirnmetastasen darlegen und in ersten Studien fanden sich Hinweise auf die Bedeutung des Infiltrationsmusters als ein möglicher neuer Parameter prognostischer Relevanz neben den bereits bekannten Faktoren. Zusätzlich konnten konkrete Konsequenzen auf die Wahl und Durchführungsweise der am häufigsten eingesetzten Therapieverfahren – operative Resektionen sowie stereotaktische Radiotherapien – anhand der Verteilung infiltrativ wachsender Anteile im Bereich der betreffenden Hirnmetastasen abgeleitet werden. Dessen Bestimmung jedoch ist bislang nur mittels operativer Hirnbiopsien mit großem logistischem Aufwand, gesundheitlichen Risiken und fraglicher Repräsentativität der Proben aufgrund der heterogenen Wuchsmusterverteilung möglich. Vor diesem Hintergrund besäße eine nichtinvasive, einfach durchführbare und ökonomisch vertretbare Alternative zur Identifizierung des Infiltrationsmusters von Hirnmetastasen noch vor der Auswahl des Therapieverfahrens ein maßgebliches Nutzenpotenzial. Das Verwenden von im Rahmen der Therapieplanung standardmäßig erhobener MRT-Bilder für ein Verfahren zur vollumfänglichen Bestimmung des Infiltrationsmusters von Hirnmetastasen böte die ideale Lösung zur routinemäßigen, sicheren und Ressourcen-schonenden Implementation in den klinischen Alltag.

Vor diesem Hintergrund lauteten die Ziele der hier vorliegenden Arbeit, 1) anhand des vorliegenden Studienkollektivs mittels der MRT-Daten der Patienten einen Trainingsdatensatz für ein KI-gestütztes Verfahren zur Charakterisierung des Infiltrationsmusters cerebraler Metastasen zu generieren, 2) die Ergebnisse dieses Verfahrens unter Hinzuziehung eines alternativen Ansatzes hinsichtlich seiner Wertigkeit zu evaluieren 3) die beiden hierfür verwendeten Patienten hinsichtlich ihrer verfügbaren Merkmale auf statistisch relevante Zusammenhänge und Unterschiede zwischen den beiden Studiengruppen zu analysieren, 4) das im Rahmen dieser Arbeit

ermittelte Infiltrationsmuster und die Patientenmerkmal auf prognostisch relevante Zusammenhänge zu überprüfen sowie 5) die in dieser Arbeit erzielten Ergebnisse im Kontext der aktuellen wissenschaftlichen Literatur hinsichtlich des behandelten Forschungsproblems zu diskutieren.

### **3 Patienten, Material und Methoden**

In diesem Kapitel wird zunächst ein Überblick über die Selektion der Studienpatienten und deren im Weiteren verwendeten MRT-Daten dargestellt. Im Anschluss daran erfolgt eine protokollarische Erläuterung der einzelnen vollzogenen Arbeitsschritte bis zum abschließenden Schritt der KI-gestützten Infiltrationskartierung der untersuchten Hirnmetastasen. Diese beinhalten die Segmentierung der zu analysierenden Zielläsionen zur räumlichen Definition der Metastasen-Grenzen, die manuelle Kategorisierung der Wachsmuster-Formen der segmentierten Hirnmetastasen am Metastasen-Hirnparenchym-Übergang, das Training eines KI-Modells basierend auf den mittels der manuellen Kategorisierung gewonnenen Referenz-Daten sowie die Generierung KI-basierter Infiltrationsmuster-Berechnungen für die untersuchten Metastasen. Darüber hinaus wird die Methodik eines zum Zwecke des Vergleichs herangezogenen, alternativen Kategorisierungsansatzes erläutert. Abschließend wird der für die statistischen Datenanalyse vollzogene Daten-Selektionsprozess und die zur Auswertung verwendeten Methodiken aufgeführt. Die deskriptive Analyse der Patientendaten und der erhaltenen Wachsmuster-Kategorisierungen selbst erfolgt im daran folgenden Kapitel *Ergebnisse*.

#### **3.1 Patientenselektion**

Im Rahmen dieser Arbeit stand eine von Mitarbeitern des Instituts für Röntgendiagnostik des Universitätsklinikums Regensburg retrospektiv ermittelte Grundgesamtheit an Patienten zur Verfügung, aus welcher für die vorliegende Arbeit zwei verschiedene Subgruppen an Patienten ausgewählt wurden.

Ein positives Votum der Ethikkommission der Universität Regensburg (Nr. 19-1333-104) für diese retrospektive Datenauswertung liegt vor.

### 3.1.1 Patientenkollektiv

Als Grundgesamtheit standen 282 Patienten mit histologisch gesicherter Diagnose einer cerebralen Metastasierung zur Verfügung, die zwischen den Jahren 2005 und 2016 am Universitätsklinikum Regensburg mittels einer Hirnbiopsie oder offenchirurgischer Probenentnahme bzw. Tumorresektion behandelt worden waren und für die hierbei eine suffiziente präoperative kraniale Bildgebung mittels MRT vorlag, anhand derer von Mitarbeitern des Instituts für Röntgendiagnostik des Universitätsklinikums Regensburg eine Eingruppierung der betreffenden Hirnmetastasen nach untenstehenden bildmorphologischen Aspekten vorgenommen worden war. Die MR-tomographische Bildgebung beinhaltete dabei mindestens eine T1-gewichtete KM-verstärkte Sequenz sowie mindestens eine T2-gewichtete Sequenz. Nicht obligat lagen ferner native T1-gewichtete, T2\*- sowie FLAIR-Sequenzen vor. Als initiale Ausschlusskriterien für dieses Kollektiv galt die Nichterfüllung oben formulierter Anforderungen an die zu beinhaltenden Sequenzen und den präoperativen Zeitpunkt der MRT-Bildgebung, das Vorhandensein einer isolierten Meningeosis carcinomatosa ohne nachweisbarer intrazerebraler Metastase sowie anteilig oder ausschließlich extrazerebral wachsende intrakraniale Metastasen, wie etwa Schädel-Knochenmetastasen.

Für jeden dieser Patienten war anhand der MR-tomographischen Bildaufnahmen die Gesamtanzahl an hierbei detektierbaren Hirnmetastasen sowie spezifische Charakteristika der zu untersuchenden Hauptläsion ermittelt worden, welche mit Ausnahme eines Falles jeweils die größte Hirnmetastase darstellte. Abweichend hiervon war bei einer Metastase mit großflächiger Hämorrhagisierung stattdessen die zweitgrößte Hirnmetastase analysiert worden. Zu den ermittelten Parameter zählten dabei das Vorhandensein bzw. Fehlen einer Einblutung oder eines Nekroseareals, der maximale Durchmesser, gemessen als größter Längsdurchmesser in axialer Ebene, sowie das Ausmaß des perifokalen Ödems, wobei hier dichotomisiert unterschieden wurde zwischen einem Ödem, dessen Ausdehnung in axialer Ebene sich in der T2-Sequenz kleiner oder größer als der doppelte maximale Metastasen-Durchmessers in axialer Ausdehnung darstellte. Darüber hinaus war jede Metastase anhand ihres KM-Anreicherungsmusters in der T1-Sequenz einer der fünf im Folgenden aufgeführten

bildmorphologischen Gruppen zugeordnet und im Bedarfsfall etwaige morphologische Besonderheiten und Zusatzinformationen beschrieben worden.

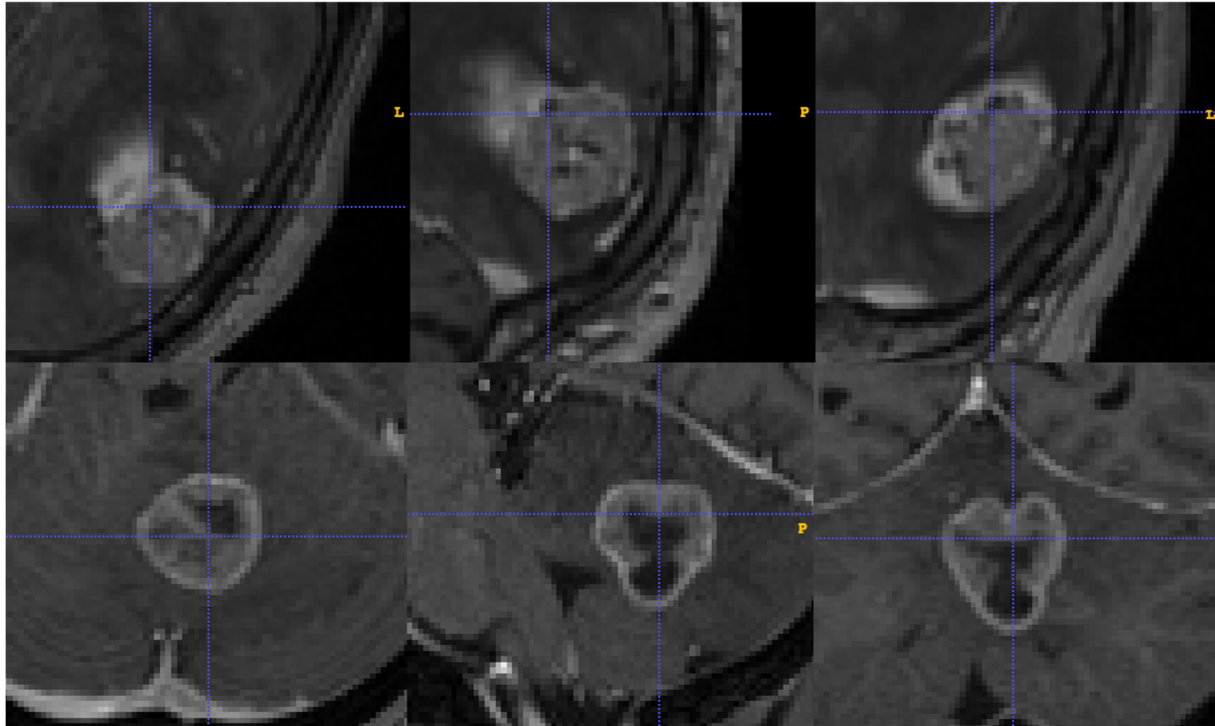
**Tabelle 1: Einteilung der Hirnmetastasen nach MRT-morphologischem KM-Anreicherungsmuster**

|                                     |                                                                                                                                |
|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| "Rahmenförmig"                      | Weitgehend vollständig scharf abgrenzbarer Metastasenrand                                                                      |
| "Ausbrecher"                        | Unscharfer KM-anreicherender Metastasenrand mit diffuser Abgrenzung zum Umgebungsgewebe <75% der Zirkumferenz in axialer Ebene |
| "Infiltrativ"                       | Vollständige oder weitgehend unscharfe Abgrenzung des Metastasenrandes >75% der Zirkumferenz in axialer Ebene                  |
| "Halo"                              | Dicker KM-Saum, sehr wenig Nekrose                                                                                             |
| "Eingeblutet/ ohne KM-Anreicherung" | Metastase, die aufgrund einer großen Einblutung oder fehlender KM-Anreicherung keinem anderen Muster zugeordnet werden kann    |

### 3.1.2 Studiengruppen und Patientenselektion

Für die hier vorliegende Arbeit wurden nun aus der vorangehend beschriebenen Grundgesamtheit an Patienten zwei Patientengruppen, definiert durch ihre unterschiedliche Einordnung anhand des jeweiligen MRT-morphologischen Musters ihrer Hauptmetastase, ausgewählt. Diese umfassen die fortan als *Studiengruppe 1* zu verstehende Gruppe an Patienten mit „Ausbrecher“-Konfiguration sowie die als *Studiengruppe 2* definierte Gruppe an Patienten mit „Halo“-Konfiguration. Hintergrund dieser Gruppenselektion ist das bildmorphologisch konträre Wachsmuster der Hirnmetastasen dieser beiden Gruppen mit unscharf abgegrenzten, infiltrativ wachsend anmutenden Tumorausläufern der Metastasen in der Gruppe 1 und scharf abgegrenzt, nicht infiltrativ-verdrängend wirkendem Wachsmuster der Metastasen in Gruppe 2 bei in der jeweiligen Patientenanzahl vergleichbarer Gruppenstärke. Durch Einbezug von Metastasen mit gegensätzlichen Wachsmustern sollte so das oben beschriebene Ziel der vorliegenden Arbeit – die KI-gestützte Charakterisierung des Infiltrationsmusters cerebraler Metastasen – durch ein optimales Training des KI-Modells anhand verschiedener potenzieller Muster gewährleistet werden. Gleichzeitig bot die Verwendung dieser beiden unterschiedlichen Gruppen die Möglichkeit einer vergleichenden Analyse insbesondere hinsichtlich etwaiger mit den verschiedenen

Wuchsmustern assoziierten Merkmalen und Outcome-Parametern, wie etwa der Überlebenszeit. Exemplarische Vertreter der unterschiedlichen KM-Anreicherungsmuster in der MRT-Bildgebung sind nachfolgender Abbildung 1 zu entnehmen.



**Abbildung 1: Beispiel für eine „Ausbrecher“-Metastase und eine „Halo“-Metastase**

*In der oberen Reihe ist beispielhaft eine typische Läsion aus der Gruppe der „Ausbrecher“-Metastasen mit unscharfem Ausläufer in das Umgebungsgewebe dargestellt. Die untere Reihe zeigt (in höherer Vergrößerung) einen exemplarischen Vertreter aus der Gruppe der „Halo“-Metastasen mit hierfür typischer heller, ringförmiger KM-Anreicherung und scheinbar scharfer Abgrenzung gegen das umliegende Parenchym.*

Initial gehörten 39 Patienten der Gruppe 1, 61 Patienten der Gruppe 2 an. Zur Gewährleistung einer validen Datenverwertung wurden vorab 14 Patienten letzterer Gruppe ausgeschlossen, da bei diesen die eindeutige Zuordnung zur Gruppe 2 gegenüber anderen potenziell ebenfalls zutreffenden bildmorphologischen Gruppen nicht zweifelsfrei gegeben war.

Für die restlichen 47 Patienten der Gruppe 2 sowie für alle 39 Patienten der Gruppe 1 wurden nun mittels des Programms *syngo® Studio* (Version VB36E) die MRT-Daten der Untersuchung, in welcher die Metastasen erstmals diagnostiziert worden waren, geladen und anschließend in das Programm *Horos* (Version v3.0.0 RC2) exportiert.

In diesem Programm wurde nachfolgend in den MRT-Datensätzen aller Patienten nach einer Kontrastmittel-verstärkten, T1-gewichteten, dreidimensionalen MP-RAGE (Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo)-Sequenz gesucht und diese anschließend mittels der „Anonymize“-Funktion von *Horos* im DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine)-Format gespeichert, wobei der Patientennamen jeweils durch die Patienten-ID als Pseudonym ersetzt wurde. Wegen mangelhafter Bildqualität aufgrund von Bewegungsartefakten konnten die Daten eines Patienten der Gruppe 1 für diesen Prozess und somit auch für alle weiteren Schritte nicht verwendet werden.

In einem letzten Schritt wurde nun bei jedem Patienten aus dem DICOM-Datensatz die für die Segmentierung im NIfTI (Neuroimaging Informatics Technology Initiative)-Format benötigte Bilddatei extrahiert. Bei jeweils zwei Patienten aus beiden Gruppen konnten auch nach erneuter, manueller Kontrolle keine passenden Dateien gefunden werden, sodass schließlich für den nachfolgenden Prozess des Segmentierens 36 Patienten der Gruppe 1 und 45 Patienten der Gruppe 2 zur Verfügung standen.

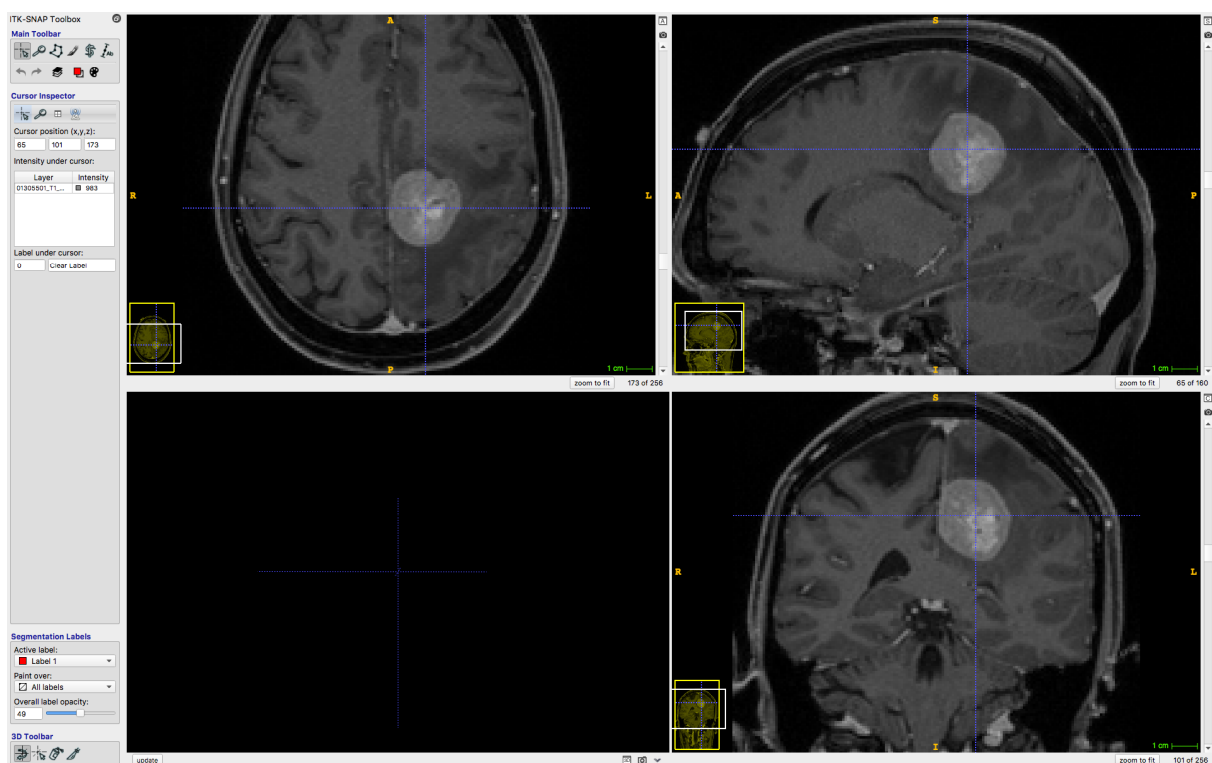
### **3.2 Segmentierung der Hirnmetastasen**

Unter dem Schritt der Segmentierung versteht man im Kontext der hier behandelten Thematik die räumliche Abgrenzung der zu untersuchenden Zielläsion vom umgebenden Gewebe innerhalb des dreidimensionalen MRT-Bildes. Diese wurde im Rahmen dieser Arbeit mit dem Programm *ITK-SNAP* (Version 3.6.0-rc1) (100) durchgeführt und erfolgte mit dem Zweck, mittels des räumlichen Segmentierungsmodells der jeweiligen Metastase die exakte Ausdehnung der zu analysierenden Hirnmetastasen/Parenchym-Grenze definieren zu können, welche für den weiteren Prozess eine obligate Voraussetzung darstellte. Zur Erzielung einer möglichst exakten, idealerweise Voxel-genauen Abgrenzung wurde hierbei eine Kombination aus einer semiautomatisierten Segmentierung in Verbindung mit einer nachfolgenden manuellen Korrektur-Segmentierung vollzogen. Im Folgenden werden zunächst die einzelnen Schritte der halbautomatischen Segmentierung beschrieben und im Anschluss daran spezielle, eine zusätzliche manuelle Segmentierung erfordernde Situationen dargelegt. Dies erfolgt in Form einer protokollarischen

Erläuterung der im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Arbeitsschritte sowie einer Erklärung der Funktionsweise des Programms und der den jeweiligen Vorgängen zugrundeliegenden theoretischen Grundlagen.

### 3.2.1 Lokalisierung der Zielläsion

Zu Beginn wird die NIfTi-Bilddatei des jeweiligen Patienten mittels des Programms *ITK-SNAP* geöffnet. Hierdurch erfolgt innerhalb des Programms die Darstellung des dreidimensionalen, T1-gewichteten, KM-verstärkten MRT-Bildes in allen drei Raumebenen mittels dreier separater Fenster, die jeweils eine zweidimensionale Ebene repräsentieren. Standardmäßig wird die Bilddatei hierbei initial im sog. *Crosshair-Mode* angezeigt, in welchem ein bewegliches Fadenkreuz eingeblendet ist.



**Abbildung 2: Übersichtsaufnahme Crosshair-Mode mit Darstellung der Zielläsion in allen Ebenen**

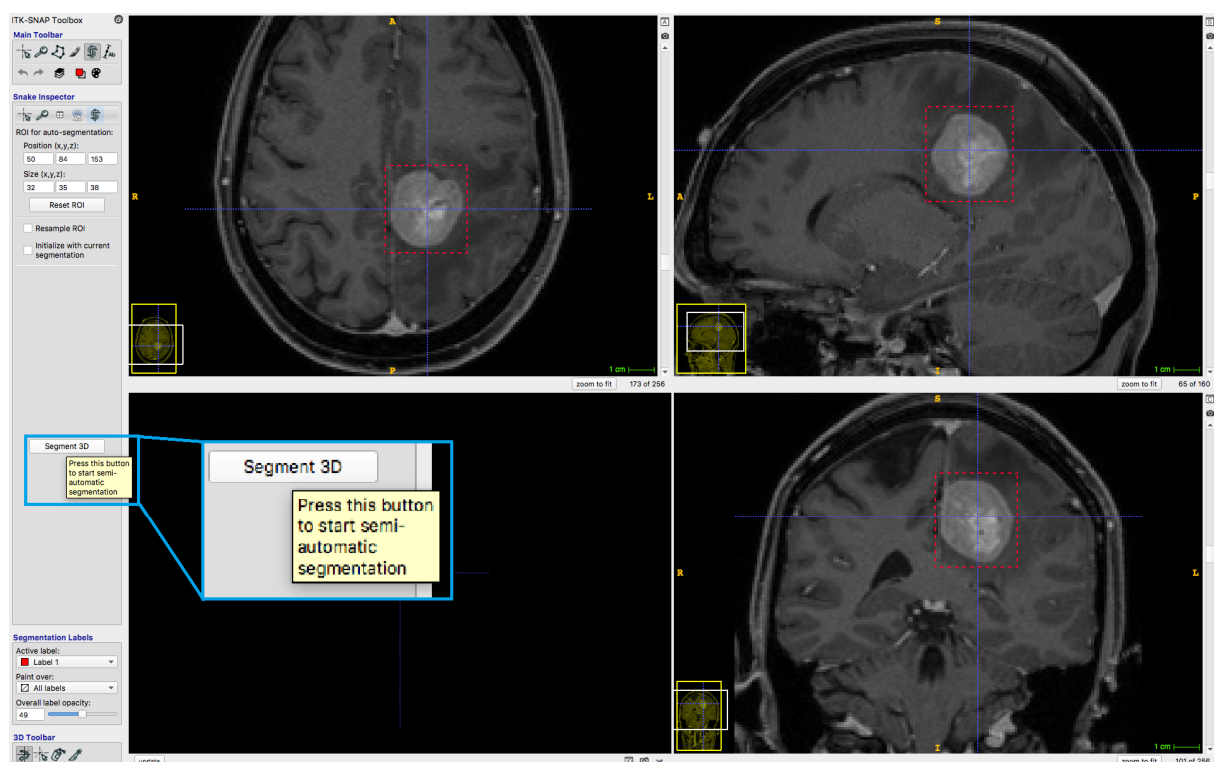
In der Grafik dargestellt ist das Standard-Layout von ITK-SNAP, welches aus einem Menübereich links und vier Fenstern zur dreidimensionalen Darstellung des MRT-Bildes im restlichen Bereich besteht; das linke untere Fenster bleibt dabei stets leer. Im Bereich der drei Bildebenen ist das für den Crosshair-Mode charakteristische Fadenkreuz mittels zweier blau gestrichelter Linien abgebildet, welche sich hier im Bereich der lokalisierten Zielläsion befindet.

Die Navigation durch das Bild im *Crosshair-Mode* zur Lokalisierung der Zielläsion wird mittels Nutzung verschiedener Maus-Funktionen ermöglicht. So erlaubt das Gedrückthalten der rechten Maustaste in Kombination mit dem Nach-Oben- bzw. Nach-Unten-Schieben der Maus das Zoomen in das Bild hinein bzw. wieder heraus, wobei eine Veränderung des Bildes in einem der drei Fenster, wie etwa das Herein- oder Hinauszoomen, auch zur entsprechenden Veränderung in den anderen beiden Fenstern führt. Durch Drücken des Mausekners in Kombination mit dem Verschieben der Maus kann der aktuell angezeigte Bildausschnitt analog zur Richtung der Mausbewegung verschoben werden. Das Drehen des Mausekners ermöglicht es, durch die einzelnen Schichten eines Bildes entsprechend der im betreffenden Fenster angezeigten Raumorientierung zu Scrollen. Hierbei verändert das Fadenkreuz parallel zum Scrollen durch die Schichten eines Fensters seine Position auch in den anderen beiden Fenstern entsprechend der jeweiligen aktuellen Schicht. Daneben besteht auch die Möglichkeit einer aktiven Navigation durch das Bild mittels des Fadenkreuzes, welches durch einen Linksklick auf die aktuelle Stelle des Mauscursors in einem beliebigen Punkt des Bildes positioniert bzw. durch Gedrückthalten der linken Maustaste innerhalb des jeweiligen Fensters beliebig verschoben werden kann. Gleichzeitig erfolgt hierbei in den anderen beiden Bildebenen jeweils die Anzeige genau ebenjener Sicht, in welcher sich das Fadenkreuz befindet, wodurch die gesuchte Zielläsion in allen drei Ebenen lokalisiert werden kann.

### **3.2.2 Auswahl des Zielbereichs**

Zur Festlegung eines Zielbereichs für die daran anschließende semiautomatische Segmentierung findet nach erfolgter Lokalisierung der zu untersuchenden Metastase in allen drei Ebenen ein Wechsel vom *Crosshair-Mode* in den sog. *Segmentation-Mode* mittels Klick auf das „Schlangen“-Symbol im Bereich der Symbolleiste statt. Hierdurch erscheint anstelle des Fadenkreuzes ein quaderförmiger Bereich, mit welchem ein Ausschnitt des Gesamtbildes für die nachfolgenden Schritte festgelegt werden kann. Dieser Ausschnitt wird in Form einer rot-gestrichelten Umrandung dargestellt und umfasst zunächst das gesamte Bild in allen Ebenen. Anschließend lässt sich mittels Drückens und Haltens der linken Maustaste seine Position und

Ausdehnung innerhalb der angewählten Ebene beliebig verändern, wobei etwaige Veränderungen wiederum parallel in allen drei Fenstern angezeigt werden. Die im Vorangegangenen für den *Segmentation-Mode* beschriebenen Funktionen der rechten Maustaste und des Mausekurses bleiben dabei unverändert und können so zur Navigation genutzt werden. Als Ziel gilt die Auswahl eines Bereiches, welcher die Zielläsion vollständig umfasst, dabei jedoch möglichst wenige außerhalb der Läsion liegende Bildanteile miteinschließt, um so eine präzise Segmentierung zu gewährleisten. Schließlich gelangt man nach erfolgter Festlegung der Zielregion über die Schaltfläche „Segment 3D“ zum Start der semiautomatischen Segmentierung.



**Abbildung 3: Übersichtsaufnahme Segmentation-Mode mit vergrößertem Ausschnitt aus dem Menü**

Die Grafik zeigt eine Übersichtsaufnahme aus dem Segmentation-Mode, in welchen man durch die Betätigung des Schlangen-Symbols im Bereich der Hauptsymbolleiste (links oben) gelangt. Durch die rot-gestrichelten Linien ist im vorliegenden Beispiel derjenige Bildausschnitt markiert, welcher für den nachfolgenden Schritt der semiautomatischen Segmentierung von Relevanz ist. Zu dieser gelangt man schließlich durch Betätigung des Schalters „Segment 3D“ (siehe vergrößerter Bildausschnitt).

### 3.2.3 Präsegmentierung

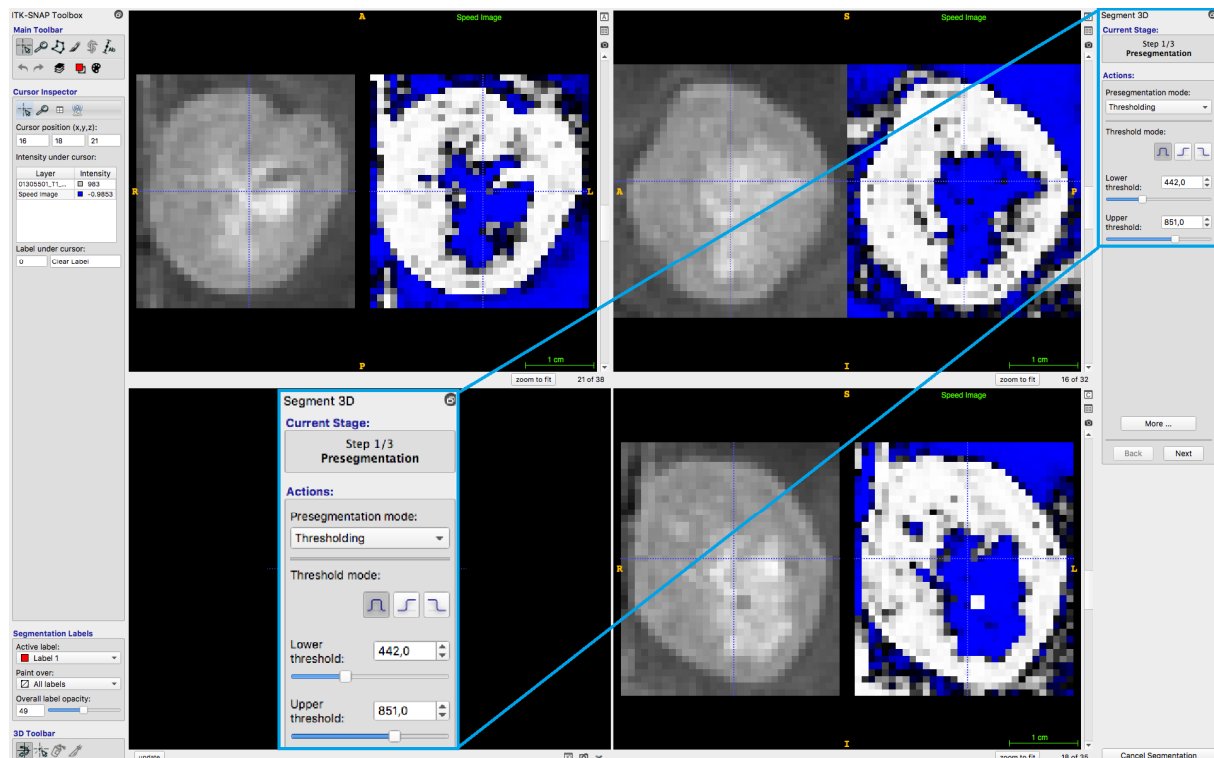
Die semiautomatische Segmentierung in *ITK-SNAP* gliedert sich in mehrere Schritte. Initial erscheint nach Betätigung des Buttons „Segment 3D“ auf der rechten Seite des Programms ein zusätzliches Segmentierungs-Menü, zudem wird anstelle des

gesamten MRT-Bildes in seinen drei Ebenen in den drei diese darstellenden Fenstern nur noch der im Vorangegangenen ausgewählte Bildausschnitt sowie rechterhand davon jeweils ein korrelierendes sog. *Speed Image* angezeigt, anhand derer nun schrittweise die semiautomatische Segmentierung erfolgt (101–103).

Im ersten Schritt – die sog. Präsegmentierung – wird anhand des Segmentierungs-Menüs unter dem Punkt „Presegmentation mode“ die *Thresholding*-Methode ausgewählt. Diese basiert auf dem Umstand, dass das zu untersuchende MRT-Bild und damit auch die für die Segmentierung ausgewählte Zielregion aus vielen einzelnen Voxeln als kleinste dreidimensionale morphologische Gliederungseinheit aufgebaut ist, wobei jedem einzelnen Voxel ein genau definierter Grauwert zugeordnet ist. Bestimmte Läsionen, wie etwa im Falle dieser Arbeit Hirnmetastasen, stellen sich im MRT-Bild üblicherweise als eine Ansammlung von Voxeln mit Grautönen verschiedener Intensitäten dar, die sich in ihrem Muster und Intensitäten von denen ihrer Umgebung in einem gewissen Umfang unterscheidet. So imponieren beispielsweise KM-anreichernde Metastasen in den vorliegenden T1-gewichteten Bildern üblicherweise als umschriebene, eher hellere Läsionen im Kontrast zum eher dunkler erscheinenden umgebenden Hirnparenchym. Anhand der Auswahl eines geeigneten unteren und oberen Schwellenwerts („Lower threshold“ und „Upper threshold“) für die Intensität dieser Voxel-Graustufen werden nun nach Möglichkeit genau ebenjene Voxel selektiert, welche innerhalb der ausgewählten Zielregion liegen und damit von der Segmentierung eingeschlossen werden sollen, während Voxel mit Grautönen, die außerhalb der unteren und oberen Schwellenwerte liegen, nicht von der Segmentierung erfasst werden. Somit erfolgt die Segmentierung der gewünschten Läsion durch die Selektion von Voxeln, die sich ausschließlich im Bereich der Zielläsion befinden, anhand ihrer für diese Selektion spezifischen Graustufen.

Zur Festlegung des unteren und oberen Schwellenwertes der Grauabstufungen stehen für beide Werte je ein Schieberegler zur Verfügung und das resultierende Ergebnis aus einer Veränderung dieser Werte kann in Echtzeit in den drei Speed-Images verfolgt werden, in welchen die Voxel als entsprechende Pixel in den drei jeweils zweidimensionalen Ebenen angezeigt werden. Hierbei werden Voxel, deren Graustufen außerhalb der gewählten Grenzwerte liegen, blau, Voxel innerhalb der Grenzen weißlich dargestellt. Voxel mit Grautönen nahe der angegebenen Grenzwerte werden in unterschiedlichen Grauabstufungen hervorgehoben, wobei sie umso

dunkler dargestellt sind, je näher sie an Werten außerhalb der beiden Schwellenwerte liegen.

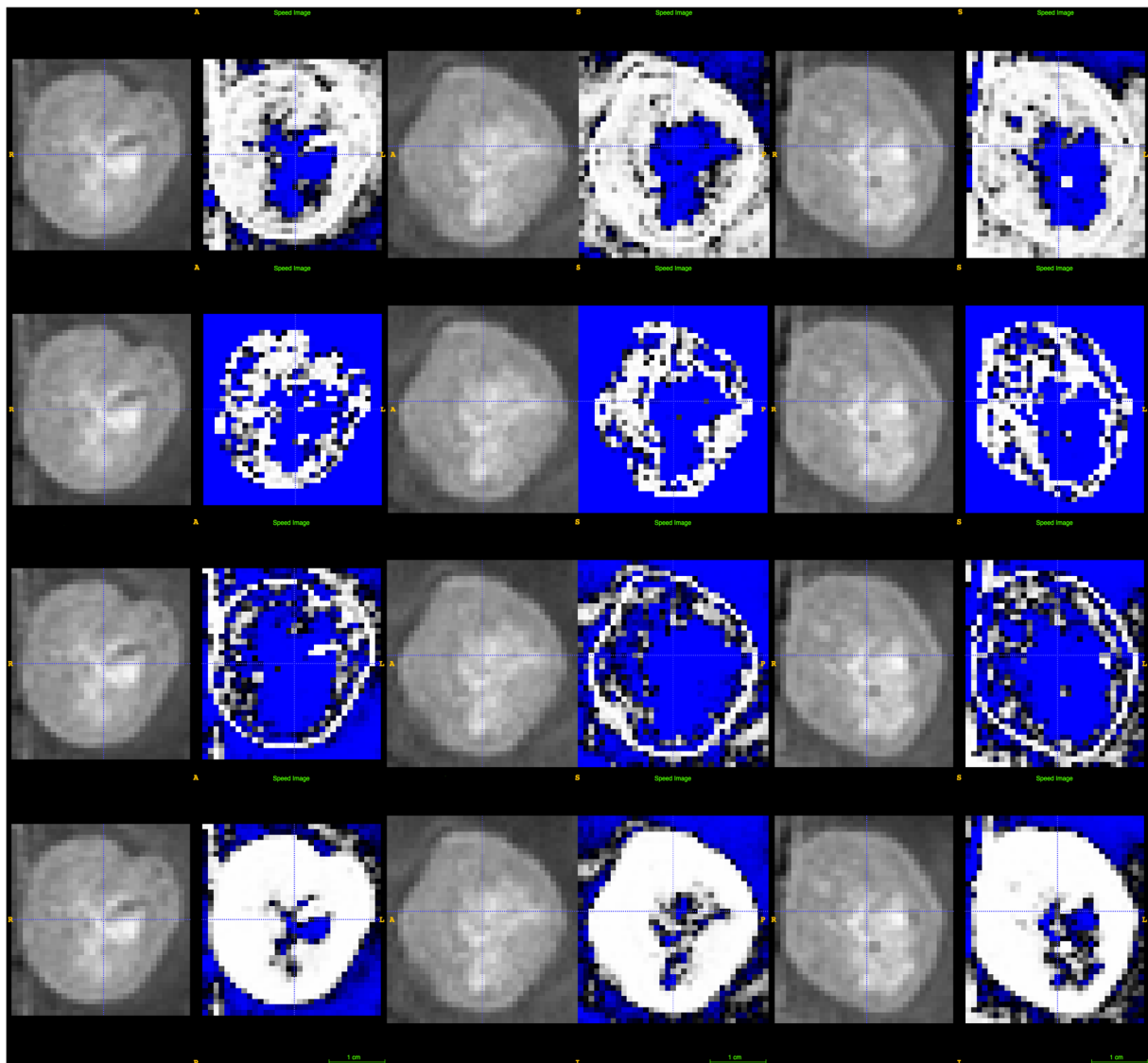


**Abbildung 4: Übersichtsaufnahme halbautomatische Segmentierung, Schritt Präsegmentierung, mit vergrößertem Ausschnitt aus dem Segmentierungs-Menü**

Bei den zur semiautomatischen Segmentierung gehörenden Schritten ist in den drei Ebenen-Fenstern jeweils rechts neben dem Bildausschnitt ein sog. Speed-Image abgebildet, das der Steuerung der Segmentierung dient. Des Weiteren erscheint im rechten Programmbereich ein weiteres Menü, welches der Steuerung der einzelnen Segmentierungsschritte dient (im Bildausschnitt links unten vergrößert dargestellt). Im initialen Schritt der Präsegmentierung wird im Menü unter „Presegmentation mode“ die „Thresholding“-Methode ausgewählt und anschließend die oberen und unteren Schwellenwerte („Lower/Upper threshold“) angegeben (Näheres siehe Text). Die Schwellenwerte der Speed-Images werden initial durch das Programm automatisch festgelegt, sie betragen im vorliegenden Beispiel 442,0 für den unteren und 851,0 für den oberen Wert.

Wird nun der untere Schwellenwert in Richtung niedrigerer Werte verschoben, d.h. in Richtung dunklerer Grautöne, die ein zu selektierender Voxel minimal aufweisen muss, so werden entsprechend mehr Voxel potenziell in die Segmentierung eingeschlossen, was sich in den Speed-Images an einer größeren Anzahl an hell gefärbten Voxeln im Vergleich zur Ausgangseinstellung beobachten lässt. Umgekehrt führt eine Verschiebung des unteren Schwellenwertes hin zu helleren Grautönen zu einer verringerten Anzahl für die Segmentierung zur Auswahl stehender Voxel, was in den Speed-Images als größerer Anteil an blauen und dunklen, also außerhalb oder nahe des Graustufen-Schwellenwertes liegenden Voxeln, angezeigt wird. Das Gegenteil resultiert aus den Veränderungen des oberen Schwellenwertes: Je niedriger er liegt,

d.h. je dunkler die maximale Grauintensität der zu selektierenden Voxel sein darf, desto weniger Voxel liegen im erlaubten Wertebereich und dementsprechend mehr Voxel werden in den Speed-Images als blau oder dunkel gefärbt dargestellt. Umgekehrt werden bei einer Erhöhung des oberen Schwellenwertes mehr Graustufen und damit mehr Voxel in den erlaubten Wertebereich eingeschlossen, wodurch ein größerer Anteil in den Speed-Images hell erscheint.

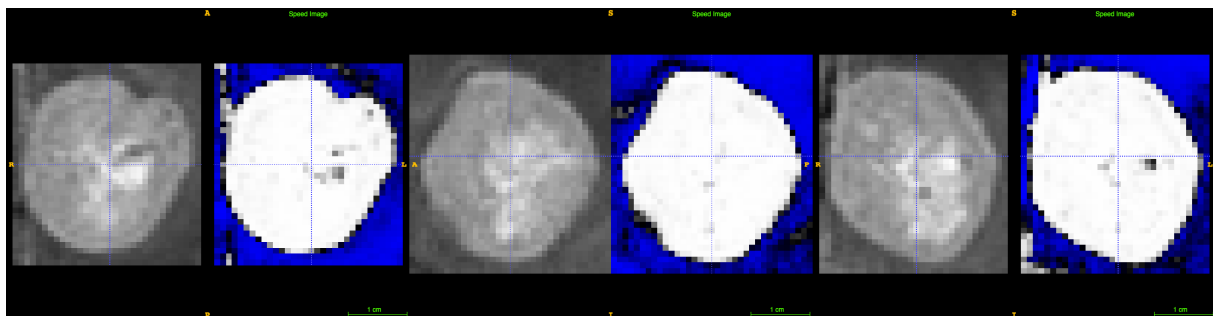


**Abbildung 5: Vergleichende Aufnahme von Referenzbildern und Speed-Images unterschiedlicher Schwellenwertangaben**

Abgebildet ist eine vergleichende, nebeneinanderstehende Darstellung des jeweiligen MRT-Bildausschnitts und der korrelierenden Speed-Images in den drei Bildebenen-Fenstern: Jeweils links in axialer, mittig in sagittaler und rechts in frontaler Ebene. Dies dient der besseren Übersichtlichkeit und wird nachfolgend für alle Grafiken verwendet, in denen sich die Region von Interesse ausschließlich in den drei Bildebenen-Fenstern befindet. Die hier dargestellten Bildfolge demonstriert die unterschiedlichen Effekte von Beispielveränderungen des unteren und oberen Schwellenwertes jeweils im Vergleich zur Grundeinstellung (Näheres siehe Text). Erste Zeile: Senkung des unteren Wertes (unterer/oberer Wert: 358,0/851,0); Zweite Zeile: Erhöhung des unteren Wertes (726,0/851,0); Dritte Zeile: Senkung des oberen Wertes (442,0/734,0); Vierte Zeile: Erhöhung des oberen Wertes (442,0/10005,0).

Zusammenfassend resultiert ein sehr breit gewählter Schwellenwertbereich in einem Einschluss großer Anteile der in der vordefinierten Zielregion abgebildeten Voxel und damit zu einer erschwerten Abgrenzung der zu selektierenden Zielläsion von der Umgebung. Ein sehr eng gehaltener Wertebereich hingegen beinhaltet die potenzielle Problematik, dass nicht mehr alle Teile der Zielläsion miterfasst werden.

Die Wahl des optimalen unteren und oberen Schwellenwertes hängt von der Beschaffenheit der einzelnen Läsion inklusive des sie umgebenden Gewebes ab. Für den oben beschriebenen Regelfall einer KM-anreichernden und somit in T1-gewichteten Aufnahmen hell erscheinenden Läsion im Vergleich zum üblicherweise dunkler wirkenden umgebenden Hirnparenchym ideal wäre ein möglichst hoher oberer Grenzwert, der auch sehr helle Voxel und damit auch sehr helle Tumoranteile miteinschließt, und ein unterer Grenzwert, der hoch genug ist, um alle nicht zum Tumor gehörende Voxel der Umgebung auszuschließen, aber gleichzeitig niedrig genug ist, um alle noch zum Rand des Tumors gehörende, jedoch im Vergleich zum helleren Tumorzentrum dunkler erscheinende Voxel, miteinzuschließen.



**Abbildung 6: Vergleichende Aufnahme der Referenzbilder und Speed-Images der fertigen Präsegmentierung**

*Beispiel für ein nahezu optimales Präsegmentierungs-Resultat: Bei Abschluss der Präsegmentierung sind möglichst alle Anteile der Zielläsion hell in den Speed-Images dargestellt, alle anderen Anteile der Zielregion nicht (Schwellenwerte: 495,0/1260,0).*

Nicht immer jedoch ist die Wahl genau passender Schwellenwerte problemlos möglich. So stellen etwa bei der Einstellung des unteren Grenzwertes Metastasen-Anteile, die einen ähnlichen Grauton wie das umgebende Gewebe haben, eine Herausforderung dar. Dies ist beispielsweise der Fall, wenn Teile bis hin zur Gesamtheit der Läsion keine KM-induzierte Aufhellung zeigen oder der Randbereich einer Metastase lediglich durch einen kontinuierlichen Übergang von Graustufen in das peritumorale Parenchym anstelle einer umschriebenen Grenze gekennzeichnet ist. Auch die Wahl des oberen

Schwellenwertes kann durch angrenzende Gewebeanteile ähnlicher Farbtöne beeinträchtigt werden. So können sich etwa Blutgefäße und Abschnitte der Dura mater in einer ähnlichen Helligkeit wie KM-anreichernde Tumoranteile darstellen. Als Ultima Ratio bietet sich in solchen Situationen, ebenso wie in anderen im Rahmen dieser Arbeit aufgetretenen Sonderfällen, welche im betreffenden Kapitel (3.2.6 *Manuelle Korrektur*) geschildert werden, eine manuelle Korrektur der Segmentierung an.

### 3.2.4 Initialisierung

Im der Präsegmentierung folgenden Schritt der sog. Initialisierung („Initialization“) wird ein Startpunkt für den Segmentierungsalgorithmus gesetzt und der Umfang bzw. die Ausbreitung der automatischen Segmentierung im Schritt der sog. Evolution („Evolution“) gesteuert. Für das optimale Gelingen dieses Prozesses ist ein Verständnis der dabei zugrundeliegenden Theorie notwendig, weshalb nachfolgend die maßgeblichsten Aspekte hierzu erläutert werden.

Das hinter der automatischen Segmentierung stehende Konzept wird als *snake evolution* bezeichnet, wobei in diesem Zusammenhang unter „snake“ eine geschlossene Kurve im zweidimensionalen Raum bzw. eine geschlossene Oberfläche im dreidimensionalen Raum verstanden wird, die sich von ihrem Mittelpunkt ausbreitend in alle Raumrichtungen bewegt und den dabei innerhalb ihrer Grenze einschließenden Rauminhalt als das segmentierte Volumen definiert. Die Ausbreitung dieser Oberfläche und damit der genaue Umfang des segmentierten Volumens hängt von mehreren Faktoren ab.

Grundsätzlich existieren zwei verschiedene Optionen, wie die Form der Ausbreitung einer Snake berechnet wird. In der vorliegenden Arbeit wurde die Methode der sog. *region competition* benutzt, welche auf der Einteilung des Bildes in einen Vorder- und einen Hintergrund basiert. Diese erfolgte im Schritt der Präsegmentierung mittels der Angabe von Schwellenwerten für die Voxel-Graustufen. Voxel mit Graustufen innerhalb der beiden Grenzwerte werden dem Vordergrund, die anderen dem Hintergrund zugerechnet, wobei jedem Voxel anhand seines Grautons ein bestimmter Zahlenwert zwischen -1 und +1 zugeordnet wird: Ein negativer für Voxel im Hintergrund, ein positiver für Voxel im Vordergrund. Dabei wird der Betrag des Wertes

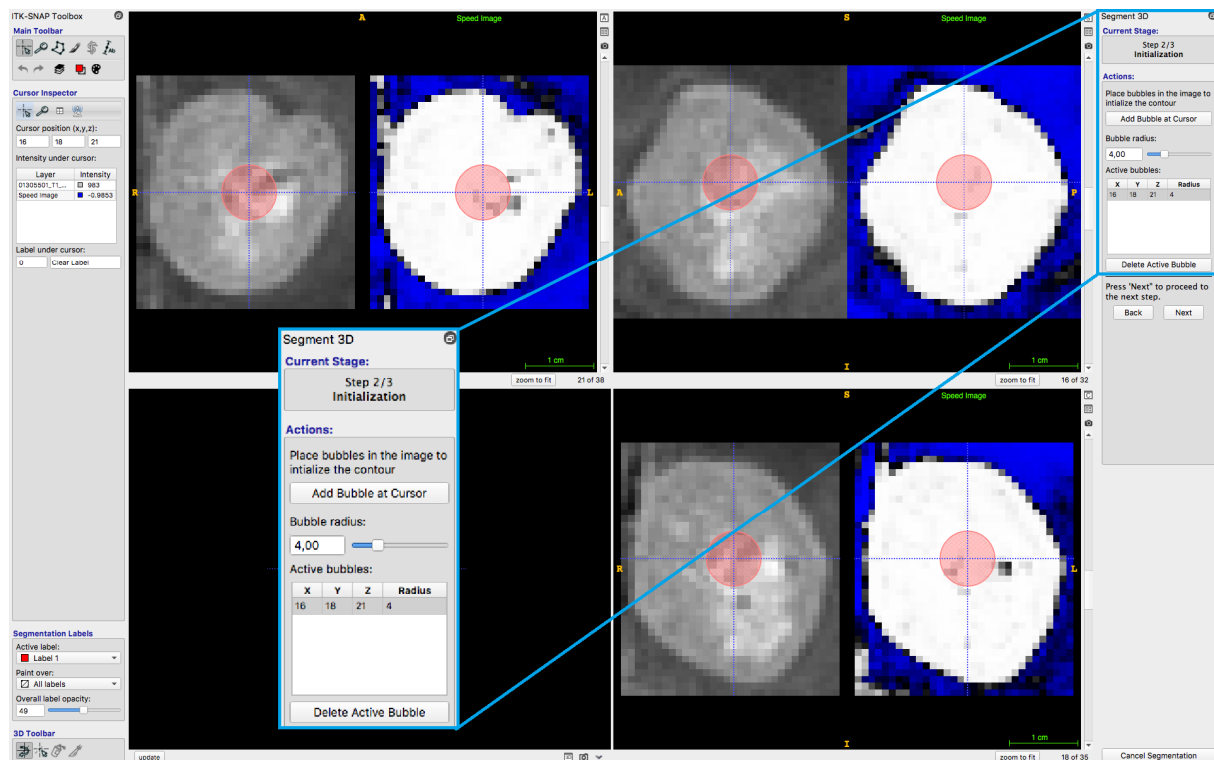
umso kleiner, je näher sich der Grauton des betreffenden Voxels an einem der beiden definierten Schwellenwerte befindet.

Die Ausbreitung der Snake nach dem Setzen eines oder mehrerer Startpunkte wird durch verschiedene auf die Snake wirkende Geschwindigkeiten gesteuert. Bei der *region competition*-Methode ist dabei die sog. Ausbreitungsgeschwindigkeit von größter Bedeutung. Sie ist proportional zum Zahlenwert der Voxel, welcher im Rahmen der *region competition*-Methode vergeben wurde: Je höher der Betrag des Wertes an jedem einzelnen Punkt der Snake ist, desto schneller bewegt sich die Snake an dieser Stelle, d.h. die Ausbreitung der Snake verläuft dabei am schnellsten an Stellen von Voxeln, deren Grauwerte am mittigsten innerhalb der in der Präsegmentierung bestimmten Schwellenwerte liegen und denen somit in der *region competition*-Methode die höchsten Zahlenwerte zugeordnet wurden. Umgekehrt nimmt die Ausbreitungsgeschwindigkeit umso weiter ab, je näher sich die Grauwerte der gerade im Bereich der Snake liegenden Voxel an den in der Präsegmentierung festgelegten Schwellenwerten befinden. Für Voxel mit Grauwerten weit außerhalb des Schwellenbereichs nimmt die Geschwindigkeit der Snake ebenfalls wieder zu – die Richtung der Ausbreitung hängt allerdings vom Vorzeichen des zugeordneten Zahlenwertes ab: Befindet sich die Snake in der als Vordergrund definierten Region, d.h. in einem Bereich mit Voxeln positiver Werte, so breitet sie sich nach außen, d.h. in Richtung der Ränder des als Vordergrund definierten Bereichs aus. Umgekehrt bewegt sich die Snake im durch negative Voxelwerte gekennzeichneten Hintergrund nach innen, d.h. sie zieht sich an die Grenze des Hintergrund/Vordergrund-Übergangs zurück und schließt somit keine Voxel des Hintergrundbereiches ein. Dies führt dazu, dass im Falle einer im Schritt der Initialisierung stattgefundenen Platzierung der Snake im Bereich der als Hintergrund definierten Region keine darin befindlichen Voxel miterfasst werden und dadurch nur die für die Segmentierung gewünschten Teile eines Bildes auch tatsächlich segmentiert werden. Trifft eine sich im Vordergrund ausbreitende Snake schließlich auf die Grenze zum Hintergrund, so schreitet sie an dieser Stelle nicht mehr weiter voran.

Neben der Ausbreitungsgeschwindigkeit beeinflusst auch die sog. Krümmungsgeschwindigkeit die Ausbreitung der Snake. Sie ist proportional zur Krümmung der Snake und nach innen gerichtet, d.h. sie verlangsamt die Ausbreitung der Snake an jedem Punkt der Snake umso stärker, je deutlicher gekrümmt ihre Form

an dieser Stelle ist. Dadurch wird die Gestalt der Snake geglättet und ihre Ausbreitung vor allem an Orten starker Krümmung verlangsamt, was ggf. eine Propagation der Snake in kleine Areale verhindern kann, deren Segmentierung nicht gewünscht ist, die allerdings an die zu segmentierende Zielregion angrenzen und aufgrund ähnlicher Grauwerte ebenfalls dem Vordergrund zugerechnet werden.

Für die Initialisierung wird im Programm eine sog. Blase („bubble“) verwendet, welche sich im Speed- und im Referenzbild als roter Kreis bzw. im dreidimensionalen Raum als Kugel darstellt und der im Vorangegangenen erläuterten Snake entspricht. Durch die Navigation mittels der beschriebenen Tastenfunktionen lässt sich eine Blase in jedem beliebigen Teil der Zielregion mit einem Klicken auf das Feld „Add Bubble at Cursor“ platzieren. Dabei erscheint die Blase jeweils in allen dreien durch die verschiedenen Fenster dargestellten Ebenen und jeweils sowohl im Speed- als auch im Referenzbild. Der Radius der Blase, angegeben in Voxel, ist anhand eines Schiebereglers im Menü einstellbar und wird auch in einem darunter platzierten Feld zusammen mit den Angaben der Koordinaten des Blasenmittelpunkts in einer gemeinsamen Zeile angezeigt. Durch das Klicken auf ebenjene Zeile und dem anschließenden Betätigen des Buttons „Delete Active Bubble“ kann eine bereits positionierte Blase wieder entfernt werden. Für das Platzieren beliebig vieler weiterer Blasen wird in gleicher Weise verfahren.



**Abbildung 7: Übersichtaufnahme halbautomatische Segmentierung, Schritt Initialisierung, mit vergrößertem Ausschnitt aus dem Menü**

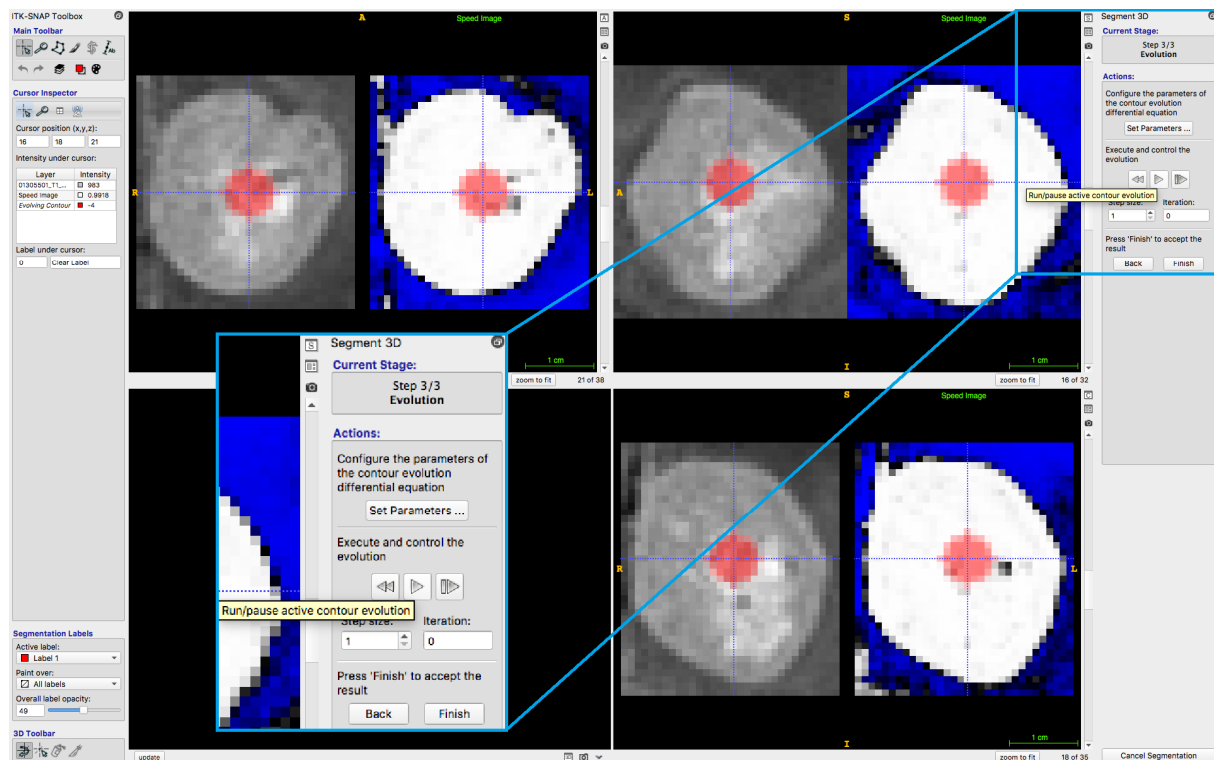
Mittels des Menüs, das im Bildausschnitt vergrößert dargestellt ist, lassen sich als rötliche Kreise dargestellte Blasen („Bubbles“) in der Zielregion platzieren und bearbeiten (Näheres siehe Text).

Im Falle einer Zielläsion, die vollständig dem Vordergrund zugerechnet wird, d.h. im Speed-Bild ausschließlich aus Voxeln heller Farbtöne besteht, genügt die Platzierung einer einzelnen Blase in einem beliebigen Bereich der Zielläsion, da sich die Snake ausgehend von der Blase über alle dem Vordergrund zugeordneten Voxel bis zum Erreichen der Vordergrund/Hintergrund-Grenzen ausbreiten wird und damit alle Anteile des zu segmentierenden Bereichs eingeschlossen werden. Wird die Zielläsion dagegen durch dem Hintergrund zugeordnete Bereiche vollständig in mehrere Teile getrennt, so ist es notwendig, in jedem dieser Bereiche mindestens eine Blase zu platzieren. Der Radius der einzelnen Blasen spielt dabei für die Ausbreitungsumfang der Snake nur eine untergeordnete Rolle, da sich die Snake auch bei kleinen Radien stets in allen zusammenhängenden Vordergrund-Bereichen ausbreiten wird und sie umgekehrt auch bei großen, initial Anteile des Hintergrunds umfassenden Radien aufgrund der gewählten *region competition*-Methode keine als Hintergrund definierte Voxel einschließen wird. Gleichwohl hat der Radius der Blasen einen Einfluss auf die Segmentierungsgeschwindigkeit, denn durch eine größere initiale Blase werden

weniger Rechenschritte und damit eine kürzere Zeit für den Einschluss des gesamten Zielvolumens durch die sich ausbreitende Snake notwendig. Nach Platzierung der Blasen und Festlegung derer Radien erlaubt das Anklicken des Feldes „Next“ den Übergang zum darauffolgenden Schritt der Evolution.

### **3.2.5 Evolution**

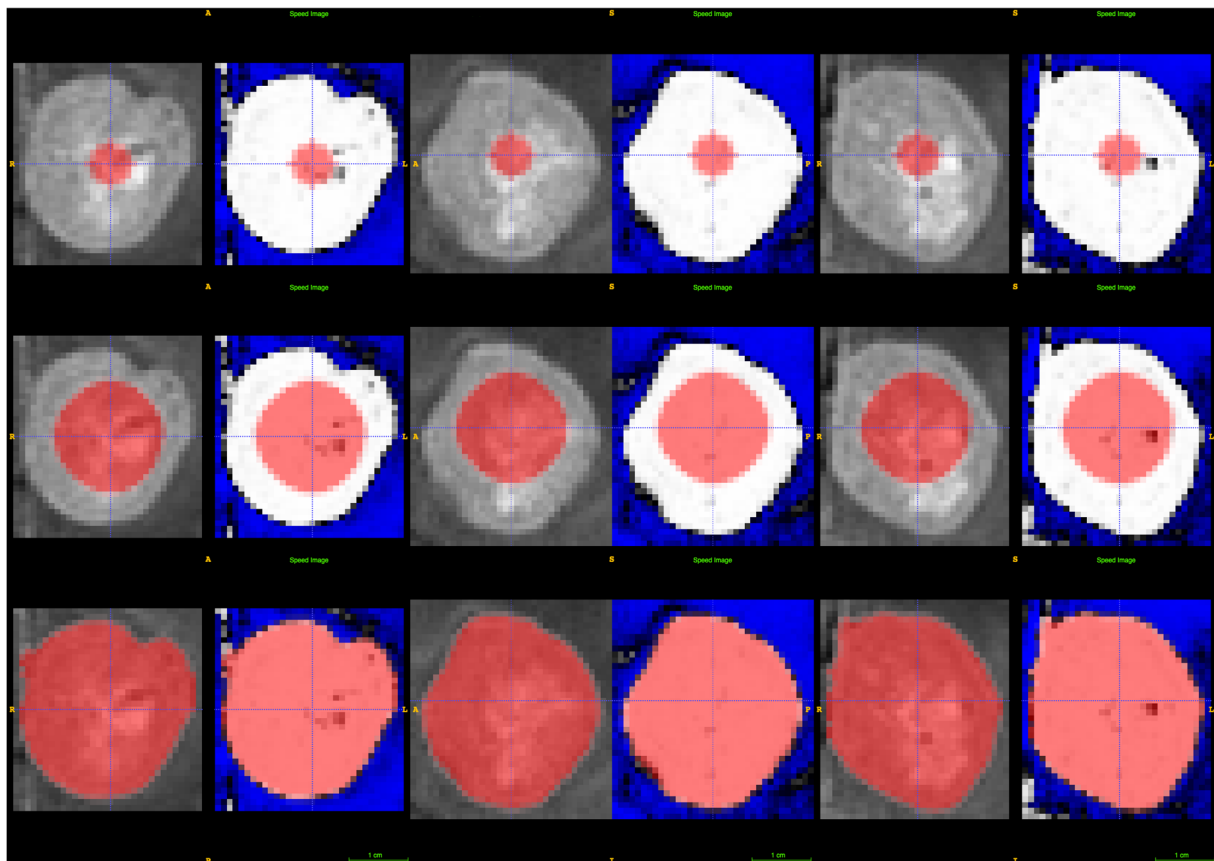
Im Schritt der Evolution als finalen Vorgang der halbautomatischen Segmentierung erfolgt ausgehend von den im Rahmen der Initialisierung gesetzten Startpunkten die Ausbreitung der Snake innerhalb der definierten Zielregion und damit die Segmentierung des von ihr hierbei eingeschlossenen Volumens. Anders als im vorangegangenen Schritt wird die Snake dabei nicht mehr in Form einer Blase dargestellt, sondern stattdessen werden die von ihr eingeschlossenen Voxel rötlich markiert. Die Evolution unterliegt während dieses Vorgangs den in den vorausgehenden Abschnitten erläuterten Faktoren und wird schrittweise abgebildet, wobei sich die Snake bei jedem Rechenschritt weiter ausbreitet und mehr Voxel einschließt, bis die ihr entgegengesetzten Geschwindigkeiten ein weiteres Voranschreiten verhindern, wie es im Regelfall durch Erreichen der Grenzen der als Vordergrund definierten Region der Fall ist.



**Abbildung 8: Übersichtaufnahme halbautomatische Segmentierung, Schritt Evolution-Beginn, mit vergrößertem Ausschnitt aus dem Menü**

Anstelle der Blasen wird die Snake nun in Form von ihr eingeschlossener und in diesem Fall rötlich markierter Voxel dargestellt. Im Menü (vergrößerter Bildausschnitt links unten) lässt sich die Evolution der Snake mittels der abgebildeten Pfeiltasten steuern: Mittels des mittleren Pfeiles wird die automatische Segmentierung gestartet und gestoppt, der linke Pfeil erlaubt ein Zurücksetzen des aktuellen Segmentierungsfortschrittes. Rechts unterhalb der Pfeile erfolgt eine Mitzählung der Anzahl an aktuellen Segmentierungsschritten, links daneben lässt sich ihre Größe verändern. Mit dem Button „Finish“ kann die automatische Segmentierung abgeschlossen oder alternativ via „Back“ zu früheren Schritten zurückgekehrt werden.

Der Ablauf der Evolution wird dabei mittels Betätigung der im Menü abgebildeten Pfeilsymbole gesteuert, welche sowohl ein Starten und Stoppen als auch ein Zurücksetzen der schrittweisen Ausbreitung der Snake erlauben. Parallel dazu wird die Anzahl der vom Programm durchgeführten Segmentierungsschritte unter dem Begriff „Iteration“ mitgezählt, deren Größe im Feld „Step size“ geändert werden kann. Entspricht nach einer gewissen Anzahl an Iterationen der segmentierte Bereich, d.h. die in den Speed- oder Kontrollbildern rot eingefärbten Voxel, dem tatsächlich gewünschten zu segmentierenden Zielvolumen, so kann mittels Anwählen des mittleren der drei Pfeilsymbole die Evolution gestoppt und anschließend die semiautomatische Segmentierung mittels Betätigung des Buttons „Finish“ beendet werden. Anderenfalls ist ein weiteres Fortführen der Segmentierungsschritte oder ein Zurücksetzen und erneuter Start der Evolution, ebenso wie eine Rückkehr zu den vorangegangenen Schritten der Initialisierung oder Präsegmentierung möglich.



**Abbildung 9: Vergleichende Aufnahme von Referenzbildern und Speed-Images unterschiedlicher Anzahl an Iterationen**

*Diese Grafik stellt die Ausbreitung der Snake mit zunehmender Anzahl an Iterationen in den drei Bildzeilen dar (Iterationen Zeile 1/2/3: 0/40/116). Die letzte Zeile entspricht dem Resultat nach 116 Iterationen, nach denen genau all diejenigen Voxel segmentiert sind, welche zur Zielläsion gehören.*

Im Idealfall einer vollständig dem Vordergrund zugeordneten Läsion mit gleichzeitig vollständig dem Hintergrund zugeordnetem peritumoralen Gewebe genügt nach dem Start der Evolution das Abwarten einer bestimmten Anzahl an Iterationen, bis die Zielläsion vollständig von der Snake ausgefüllt ist, woraufhin die Segmentierungsiterationen gestoppt werden können. Grenzen dagegen Gewebeanteile außerhalb der Zielläsion, die ebenfalls dem Vordergrund zugerechnet werden, an ebenjene an, so ist durch Beobachtung des Segmentierungsfortschritts ein Anhalten der Evolution zu genau jenem Zeitpunkt erforderlich, an dem das gesamte Zielvolumen von der Snake eingeschlossen ist, während die Voxel der nicht beabsichtigt dem Vordergrund zugerechneten Bildanteile noch nicht von der Segmentierung erfasst sind. Handelt es sich bei diesen ungewollt dem Vordergrund angehörenden peritumoralen Gewebeanteilen nur um einzelne Voxel, so wird das

Voranschreiten der Snake in diesen Bereich aufgrund der nach innen auf sie einwirkenden Krümmungsgeschwindigkeit derart verlangsamt, dass im Idealfall die Erfassung des korrekten Zeitpunkts zum Stoppen der Evolution möglich ist, bevor unerwünschte Bildanteile von der Snake miteingeschlossen werden. Gleiches gilt für den Fall angrenzender, nicht für den Einschluss in die Segmentierung beabsichtigter Voxel, welche Grautöne nahe der gewählten Schwellenwerte aufweisen, da hier aufgrund der Proportionalität der Ausbreitungsgeschwindigkeit zu den im Rahmen der *region competition*-Methode den Voxeln zugeordneten Werten ebenfalls eine verlangsamte Ausbreitung der Snake zu erwarten ist.

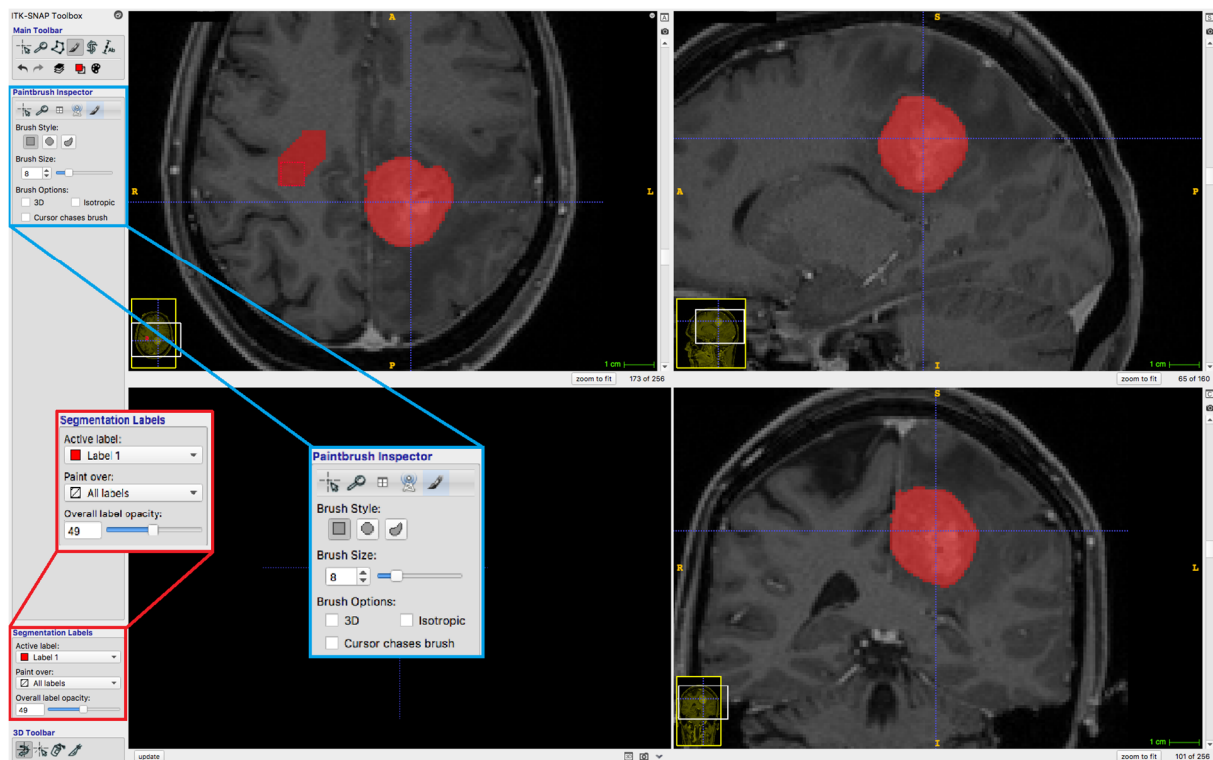
Als problematisch hingegen erwiesen sich im Rahmen dieser Arbeit größere an die Zielläsion angrenzende Areale mit Voxeln hoher Vordergrundwerte sowie Metastasen-Anteile, deren Grauwerte nahe an denen von angrenzenden Hintergrund-Bereichen lagen. In diesen Fällen gelang eine vollständige Segmentierung der Zielläsion ohne Einschluss periläsionaler Bildanteile unter Umständen nicht. Unter Nutzung des Buttons „Back“ wurde in solchen Szenarien von der Option Gebrauch gemacht, zu einem der vorangegangenen Schritte zurückzukehren und durch deren Modifikation ein verbessertes Segmentierungsergebnis zu erzielen. Dies konnte etwa im Schritt der Initialisierung durch die Verwendung mehrerer Startpunkte und deren Platzierung in Anteilen der Läsion, die am weitesten entfernt von ungewollt dem Vordergrund zugehörigen Bildanteilen lagen und/oder vor allem aus Voxeln mit grenznahen Werten bestanden, erreicht werden. Ebenso ließ sich durch die Wahl anderer Schwellenwerte in der Präsegmentierung verbunden mit einer anderen Anzahl an Iterationen im Schritt der Evolution positive Effekte auf das erzielte Resultat beobachten.

### **3.2.6 Manuelle Korrektur**

Wird trotz Ausreizung obengenannter Möglichkeiten keine Segmentierung der Zielläsion im gewünschten Umfang erreicht, so bietet sich nach Abschluss der Evolution die Möglichkeit der manuellen Segmentierung zur Korrektur und Nachbesserung des mittels der halbautomatischen Segmentierung erzielten Ergebnisses an. Nach Beendigung der semiautomatischen Segmentierung wird das dreidimensionale MRT-Bild wieder im bekannten *Crosshair-Mode* angezeigt, wobei

nun alle im Vorangegangenen in die Segmentierung eingeschlossenen Voxel farblich hervorgehoben sind. Unter dem Menüpunkt „Segmentation Labels“ lassen sich dabei die Farbe des segmentierten Volumens und deren Intensität einstellen. Für die manuelle Segmentierung erfolgt nun durch Auswählen des Pinsel-Symbols in der Menüleiste ein Wechsel in den *Paintbrush-Mode*. Hier ist eine manuelle Segmentierung durch Markieren der gewünschten Voxel mittels eines Pinsels möglich, welcher sich innerhalb der drei Ebenen-Fenster an der Stelle des Mauscursors in Form eines rot-gestrichelt umrandeten Rechtecks befindet und über den Menüpunkt „Paintbrush Inspector“ etwa in seiner Größe modifiziert werden kann. Die Größe des Pinsels bezieht sich dabei nur auf die beiden in der jeweiligen Ebene liegenden Achsen, d.h. die Dicke des mit dem Pinsel markierten Bereichs beträgt stets nur eine Voxelschicht. Die Markierung beliebiger Voxel mit dem Pinsel erfolgt hierbei mittels eines Linksklicks und hat zur Folge, dass alle derartig markierten Voxel nun ebenfalls als segmentiert gelten. Umgekehrt lassen sich bereits segmentierte Voxel durch einen Rechtsklick wieder entfernen, unabhängig davon, ob betreffende Voxel manuell oder bereits im Schritt der semiautomatischen Segmentierung segmentiert wurden.

Auf diese Weise ist etwa das manuelle Hinzufügen von im Rahmen der halbautomatischen Segmentierung nicht erfassten Anteilen einer Zielläsion zum gewünschten segmentierten Volumen sowie umgekehrt das Entfernen vorangehend unbeabsichtigt miterfasster periläsionaler Voxel möglich. Da für die Navigation durch das Bild im *Paintbrush-Mode* ausschließlich die navigierenden Funktionen des Mausexplorer zur Verfügung stehen, kann im Bedarfsfall durch entsprechende Auswahl in der Menüleiste zwischen dem *Paintbrush-Mode* und dem *Crosshair-Mode* mit seinen eingangs erläuterten, vollumfänglichen Navigationsmöglichkeiten temporär gewechselt werden.



**Abbildung 10: Übersichtsaufnahme Paintbrush-Mode mit manueller Beispielsegmentierung und vergrößerten Ausschnitten aus dem Menü**

Nach Beendigung der semiautomatischen Segmentierung erscheint das dreidimensionale Bild zunächst im Crosshair-Mode, wobei nun alle segmentierten Voxel rötlich markiert sind. Deren Farbe und Farbintensität lassen sich im Menü im Bereich „Segmentation Labels“ verändern (siehe vergrößerter Bildausschnitt links unten, rot umrandet).

Für die manuelle Segmentierung ist ein Wechsel in den „Paintbrush-Mode“ mittels Betätigung des Pinsel-Symbols in der Symbolleiste notwendig. Die Größe und Gestalt des Pinsels, welcher in Form eines rot-gestrichelt umrandeten Rechtecks angezeigt wird, kann im Bereich „Paintbrush Inspector“ verändert werden (siehe vergrößerter Bildausschnitt links unten, blau umrandet). Im Bild wurde neben der Zielläsion zu Demonstrationszwecken eine Beispielläsion im Fenster der axialen Ebene (links oben) vorgenommen.

### 3.2.7 Modifikationen im Segmentierungsprozess und Fertigstellung

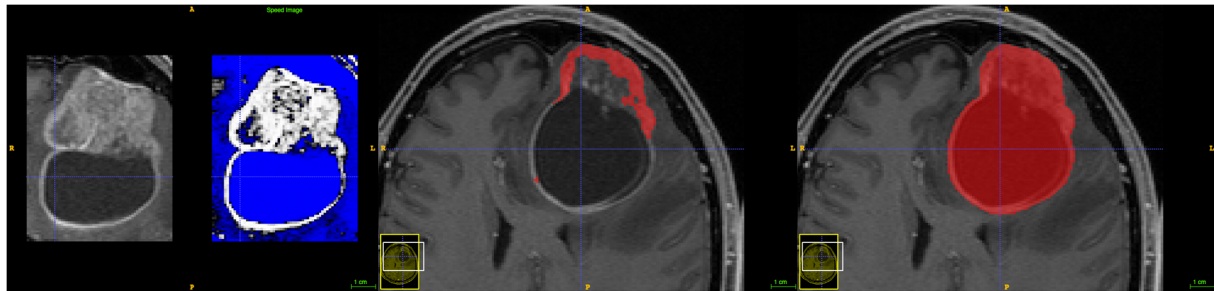
Im Idealfall einer KM-anreichernden, gegen das umliegende Gewebe scharf abgegrenzten Läsion, die ausschließlich aus Voxeln mit helleren Grautönen als die aller an die Metastase unmittelbar angrenzender Voxel bestand, erwies sich die vollständige Erfassung der Zielläsion ohne Einschluss peritumoraler Bildanteile mittels alleiniger halbautomatischer Segmentierung als erfolgreich durchführbar. Bedingt durch die Gruppen-Zugehörigkeit definierenden MRT-morphologischen Attribute der im Rahmen der vorliegenden Arbeit untersuchten Metastasen bildeten derartig gestaltete Läsionen jedoch nicht den Regelfall. Im Folgenden werden spezifische Szenarien erläutert, welche zum Erreichen eines optimalen Segmentierungs-

Ergebnisses Modifikationen in den einzelnen Schritten der halbautomatischen Segmentierung inklusive einer etwaigen manuellen Korrektur erforderten.

Ein häufiges Problem bei der halbautomatischen Segmentierung stellten Metastasen dar, die in ihrem Inneren gelegene Anteile mit Grautönen gleicher oder noch niedriger Dunkelheit aufwiesen, als an die Metastase angrenzende, nicht in die Segmentierung einzuschließende Voxel. Ein Absenken der Schwellenwerte bei der Präsegmentierung zum Einschluss der im Inneren lokalisierten hypointensen Areale hätte so die ungewollte Segmentierung der ebenso hypointensen periläsionalen Gewebeanteile zur Folge. Ein typisches Beispiel hierfür stellten Metastasen mit heterogenem KM-Anreicherungsmusters dar, bei denen sich zentrale dunklere Bereiche etwa als Korrelat nekrotischer Tumoranteile zeigten. Durch geschicktes Platzieren der Initialisierungspunkte und Wahl der passenden Anzahl an Iterationen im Schritt der Snake-Evolution konnte eine Reduktion der Wahrscheinlichkeit für den Einschluss unerwünschter peritumoraler Gewebeanteile erzielt werden. Gleichwohl ließ sich dieses Szenario aufgrund der individuellen Tumorgeometrie und spezifischen Ausbreitungsgeschwindigkeit der Snake häufig nicht verhindern. In diesem Fall wurde zur Gewährleistung einer möglichst präzisen Abgrenzung des Metastasen-Randes gegenüber dem Umgebungsgewebe – als zentralen Gegenstand von Interesse in dieser Arbeit – durch Beibehaltung eines höheren unteren Schwellenwertes die manuelle Nachsegmentierung der folglich von der semiautomatischen Segmentierung nicht erfassten hypointensen Tumorbereiche in Kauf genommen zugunsten des Ausschlusses periläsionaler Voxel.

Einen Extremfall dieses Problems stellten Metastasen mit zystischen Anteilen dar, welche als rund-ovale Gebilde teils erheblichen Ausmaßes mit zentralem, homogenen, gegenüber dem Hirnparenchym hypointensem Raum und umgebender, dünner, in der Regel KM-anreicherender hyperintenser Wand imponierten. Neben der auch hier nicht praktikablen Möglichkeit der Absenkung des unteren Schwellenwertes auf zum Einschluss des zentralen hypointensen Raumes führende Graustufen erwies sich hier zusätzlich die Segmentierung der Zystenwand als Herausforderung: Unterschritt die Breite dieser Wand eine bestimmte Dicke, so nahm die bei der Evolution auf die Snake entgegen der Ausbreitungsgeschwindigkeit wirkende Krümmungsgeschwindigkeit derart zu, dass sie die Ausbreitung der Snake sowohl von soliden Tumoranteilen aus in die Zystenwand hinein als auch von direkt in der Zystenwand platzierten

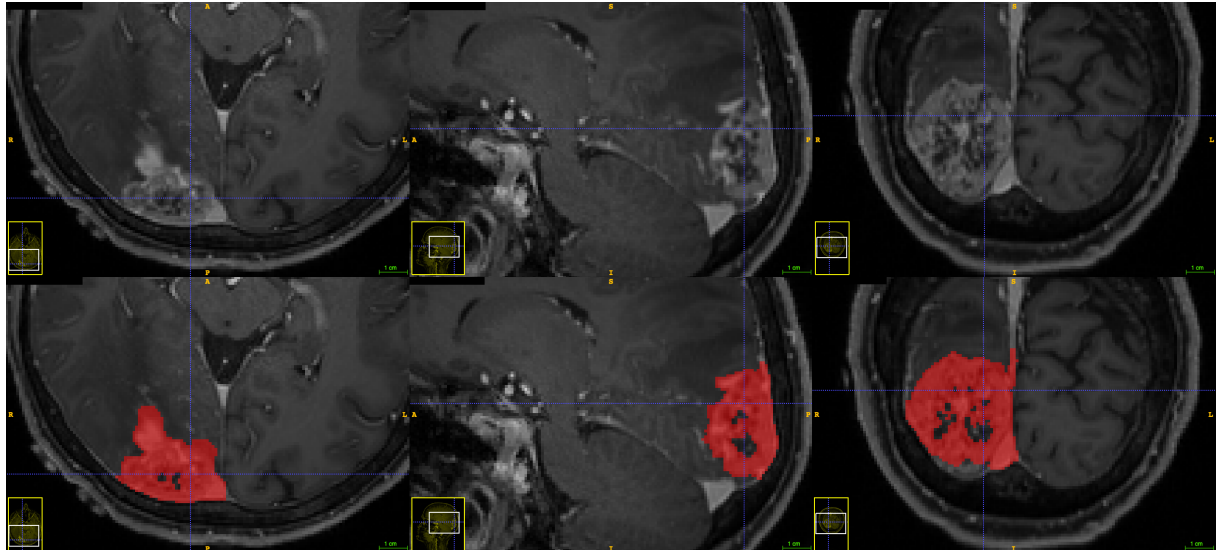
Initialisierungspunkten ausgehend innerhalb der Wand verhinderte, obwohl diese aufgrund ihrer hellen Grautöne dem als Vordergrund definierten Bereich der Zielregion zugerechnet wurde. Hieraus resultierte die Notwendigkeit zur manuellen Segmentierung des gesamten zystischen Metastasen-Anteils.



**Abbildung 11: Vergleichende Aufnahme von Referenzbild, Speed-Image und Ergebnissen der Segmentierung einer Metastase mit heterogenen und zystischen Anteilen**

*Dargestellt ist das Beispiel einer großen zystischen sowie heterogen kontrastierten Metastase, hiervon jeweils in axialer Ebene das Referenzbild sowie das korrelierende Speed-Image (links), das Ergebnis der semiautomatischen Segmentierung (mittig) sowie das Ergebnis der manuellen Nachsegmentierung (rechts). Bereits im Speed-Image wird ersichtlich, dass der zystische Raum und die dunkel kontrastierten soliden Anteile nicht dem Vordergrund zugerechnet werden und folglich in die semiautomatische Segmentierung nicht miteingeschlossen werden können. Zusätzlich lässt sich jedoch feststellen, dass auch die dem Vordergrund zugerechnete Zystenwand ebenso nicht in die Segmentierung eingeschlossen wurde – Ursache hierfür ist die hier wirkende Krümmungsgeschwindigkeit (Näheres siehe Text). Rechts ist als Referenz das Resultat der manuellen Segmentierung abgebildet.*

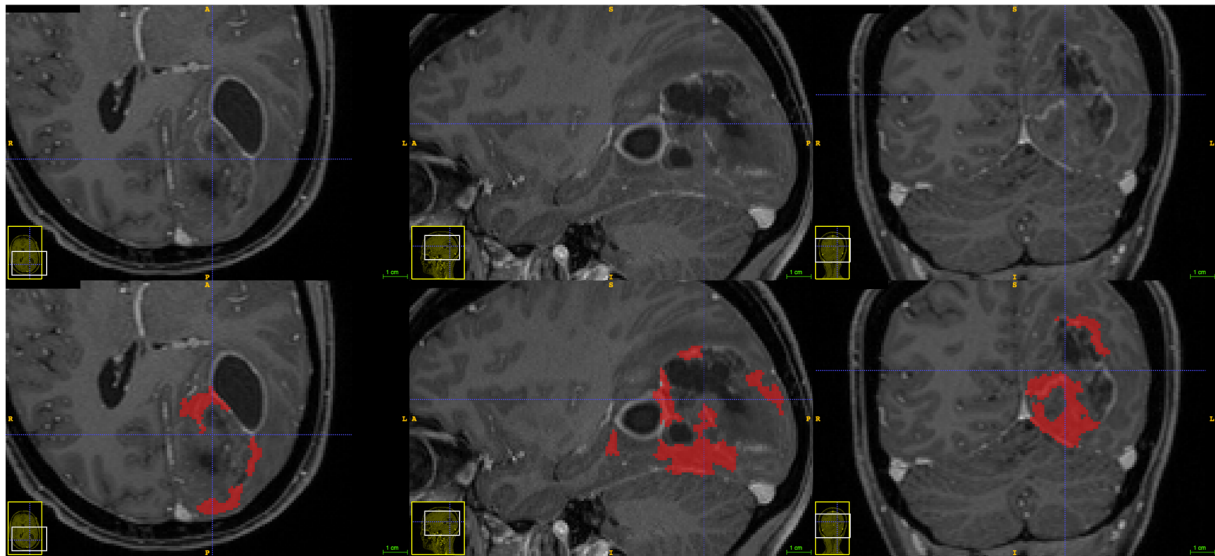
Eine weitere häufig beobachtete Herausforderung stellte das Vorhandensein periläsionaler Voxel ähnlicher Grautöne wie die der noch zum Metastasen-Rand zugehörigen Tumoranteile dar. Dieses Szenario lag etwa dann vor, wenn an hyperintensiven Randbereichen der Läsion KM-anreichernde und somit ebenfalls hyperintense Gefäße oder aber Abschnitte der Dura mater angrenzten. Im Falle schmaler, axial angeschnittener Gefäße oder Dura-Anteile konnte aufgrund der hier hohen, der Snake entgegenwirkenden Krümmungsgeschwindigkeit deren Ausbreitung in die betreffende Struktur verhindert oder so stark verlangsamt werden, dass ein rechtzeitiges Stoppen der Snake-Evolution vor der ungewollten Segmentierung derartiger Strukturen vollzogen werden konnte. Insbesondere bei größerem Gefäßdurchmesser, wie etwa bei venösen Sinus, sowie generell bei breitflächig anliegenden Strukturen erwies sich diese Verfahrensweise jedoch aufgrund der hier abnehmenden Krümmungsgeschwindigkeit als nicht praktikabel, sodass zur präzisen Abgrenzung der Metastasengrenze eine manuelle Nachsegmentierung notwendig wurde.



**Abbildung 12: Vergleichende Aufnahme einer an Gewebe ähnlicher Grauintensität grenzenden Metastase mit Ergebnissen der betreffenden semiautomatischen Segmentierung**

*In der oberen Reihe dargestellt ist eine Läsion, die an ähnlich hell kontrastiertes Gewebe in Form eines venösen Sinus sowie Anteilen der Dura mater grenzt. Das in der unteren Reihe abgebildete Ergebnis der semiautomatischen Segmentierung zeigt, dass diese angrenzenden Strukturen unbeabsichtigt mit in das segmentierte Volumen eingeschlossen wurden.*

Das gleiche Problem trat ebenso auf, wenn an hypointense, randständige Tumoranteile Gewebe ähnlicher Grauwerte anlag, wie es typischerweise an der Grenze von nicht Kontrastmittel-anreichernden Metastasen-Bereichen und daran anliegendem Hirnparenchym zu beobachten war. In Ausnahmen betraf dies große Bereiche bis hin zur Gesamtheit der Metastase und erforderte in diesem Falle eine vollständig manuelle Segmentierung. Im Extremfall einer visuell nicht mehr gegen das umliegende Gewebe abgrenzbaren Läsion erschien eine valide Segmentierung per se nicht möglich und die betreffende Läsion konnte für die weiteren Arbeitsschritte nicht mehr berücksichtigt werden (siehe *Abbildung 13*).



**Abbildung 13: Vergleichende Aufnahme einer außergewöhnlich kontrastarmen Metastase und Ergebnis der entsprechenden semiautomatischen Segmentierung**

*In der oberen Reihe dargestellt ist eine Läsion, die sich durch eine besonders geringe Kontrastierung im Vergleich zum umgebenden Gewebe mit stellenweise nicht möglicher Abgrenzung zum Hirnparenchym abzeichnet. Das Ergebnis der semiautomatischen Segmentierung (untere Reihe) zeigt sich dementsprechend insuffizient. Aufgrund der fehlenden validen Bestimmung der tatsächlichen Tumorränder wurde bei dieser Läsion im Rahmen dieser Arbeit auf eine Segmentierung verzichtet und der betreffende Patient für die weiteren Schritte nicht berücksichtigt.*

Auch bei Metastasen, bei denen der Randbereich lediglich durch einen kontinuierlichen Übergang von Graustufen in das peritumorale Parenchym anstelle einer scharfen Grenze gekennzeichnet war, gestaltete sich im Schritt der Präsegmentierung die genaue Abgrenzung der noch zum Tumor gehörenden Voxel gegenüber dem Hirnparenchym aufwendig. In diesen – wie auch in anderen – diffizileren Fällen erfolgte im Anschluss an die semiautomatische Segmentierung eine erneute Kontrolle hinsichtlich der korrekten Abgrenzung der jeweiligen Zielläsion im Bereich des Metastasen/Umgebungsgewebe-Übergangs, indem im *Paintbrush-Mode* mittels temporärer Reduktion der farblichen Markierung der segmentierten Voxel ein Sichtbarmachen der nativen Grauabstufungen möglich wurde und damit die Gegenkontrolle der tatsächlichen Läsionsgrenzen inklusive etwaiger notwendiger manueller Korrektur-Segmentierungen durchgeführt werden konnte.

Schließlich kann nach Abschluss des Segmentierungsprozesses einschließlich etwaiger manueller Korrekturen das finale segmentierte Volumen mittels Betätigen des in der Fensterzeile platzierten Feldes „Segmentation“ als NIfTI-Datei gespeichert werden. Die jeweilige Datei dient als eine Art Maske, die über das ursprüngliche MRT-

Bild gelegt werden kann und so die segmentierten Voxel innerhalb des jeweiligen analysierten Bildes markiert.

In dieser Funktion wurden die so erzeugten Segmentierungs-Masken im Rahmen dieser Arbeit für den nachfolgenden Schritt der Kategorisierung verwendet. Von den 36 für die Segmentierung verfügbaren Patienten der Gruppe 1 gelang bei insgesamt 30 Personen die Segmentierung der Zielläsion, welche anschließend jeweils für die Kategorisierung weiterverwendet wurde. Bei einem Patienten fiel die Qualität des Bildes unzureichend für eine verlässliche Segmentierung aus und in fünf weiteren Fällen zeigte sich die vorhandene DICOM-Datei als nicht passend für die dreidimensionale Segmentierung. Auch in der 2. Gruppe erwiesen sich die Bilddateien von insgesamt acht Patienten als nicht kompatibel mit einer dreidimensionalen Darstellung in ITK-SNAP. Zwei weitere Bilddateien konnten vom Programm insofern nicht korrekt angezeigt werden, als dass es zu einer stark verzerrten oder nur einen Teil des Bildes beinhaltenden Darstellung kam. Eine zu kontrastarm imponierende Läsion eines weiteren Patienten verhinderte die reliable Abgrenzung der Metastase zum umgebenden Parenchym und damit auch die erfolgreiche Segmentierung ebenjener, sodass von den anfangs 45 für die Segmentierung vorhandenen Metastasen in Gruppe 2 schließlich 34 erfolgreich segmentiert und damit die für die Kategorisierung nötigen Masken generiert werden konnten.

### **3.3 Manuelle Kategorisierung des Infiltrationsmusters**

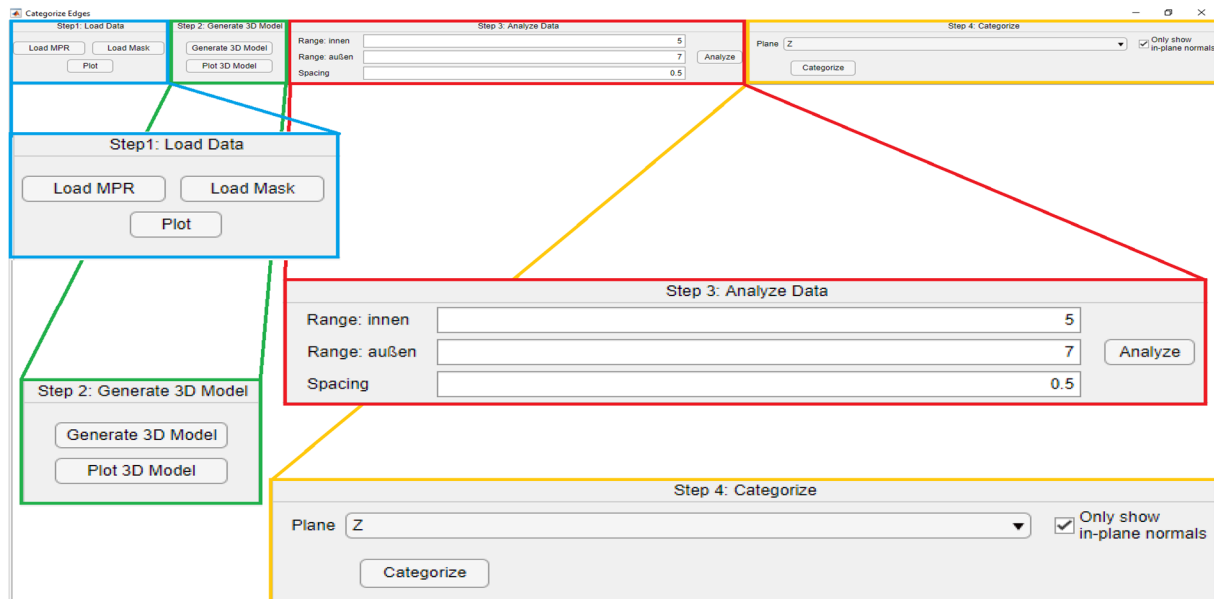
Im Anschluss an die Segmentierung erfolgte die manuelle Kategorisierung des Infiltrationsmusters der Hirnmetastasen am Metastasen/Hirnparenchym-Übergang, d.h. für jede Ortseinheit auf der Metastasen-Oberfläche wurde dem Grenzbereich von Tumor und Umgebungsgewebe eine bestimmte Form von Wuchsmuster zugeordnet. Die hierfür notwendige Definition der exakten räumlichen Ausdehnung der Metastase und damit des Verlaufs der Grenze zwischen Tumor und peritumoralem Gewebe wurde ermöglicht, indem das im vorangegangenen Schritt segmentierte Volumen der jeweiligen Metastase als eine Art Maske über das dreidimensionale MRT-Bild gelegt wurde. Für die auf radiographischen Kriterien basierende Kategorisierung können verschiedene Ansätze genutzt werden. Im Rahmen dieser Arbeit wurde die manuelle

Kategorisierung mit der auf dem Programm *Matlab* (Version R2020a) basierenden in-house-Software *CategorizeEdges* (Version 2) durchgeführt, welche auf dem Prinzip der Einzelvektor-Analyse beruht (s.u.). Die dabei mittels des manuellen sog. *Data-Labelings* generierten Daten wurden im nächsten Schritt im Sinne eines *Supervised Machine Learnings* (dt. Überwachtes Maschinelles Lernen) für das Training eines KI-Modells verwendet, mit welchem anstelle einer manuellen Kategorisierung des Infiltrationsmusters eine KI-gestützte Infiltrationskartierung ermöglicht werden sollte. Im Folgenden wird zunächst das Erzeugen der bei der Einzelvektor-Analyse verwendeten Vektoren sowie anschließend deren manuelle Kategorisierung mittels *CategorizeEdges* beschrieben.

### 3.3.1 Erzeugung der zu kategorisierenden Vektoren

Vektoren stellen ein zentrales Element im Schritt der Kategorisierung dar. Als Vektor wird in diesem Zusammenhang eine definierte Strecke innerhalb des dreidimensionalen MRT-Bildes bezeichnet, die den Grauwertverlauf der in ihrem Bereich gelegenen Voxel repräsentiert. Die Kombination aus einem Vektor, also einem Signalintensitätsverlauf, und der diesem manuell zugewiesenen Kategorie von Infiltrationsmuster, stellt den mithilfe der manuellen Kategorisierung generierten gelabelten Datensatz dar, mit welchem die KI im darauffolgenden Schritt unter Verwendung einer großen Anzahl solcher Datensätze trainiert wird (s.u.). Obgleich neben dem hier durchgeführten Einzelvektor-Analyse-basierten Ansatz noch andere Methoden der manuellen Kategorisierung möglich sind, so stellen auch bei Letzteren diese aus der Kombination von Intensitätsverlauf und zugeordneter Kategorie bestehenden gelabelten Datensätze das für das Training der KI obligate Endresultat der manuellen Kategorisierung dar. Nachstehend erfolgt eine protokollarische Beschreibung der im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten manuellen Kategorisierung mittels *CategorizeEdges* und darauf bezogen eine Erläuterung der den Vektoren zugrundeliegenden theoretischen Grundlagen. Die Kategorisierung in dieser Anwendung beruht dabei auf der Zuordnung einer der drei möglichen Kategorien *scharf*, *diffus* oder *anatomische Grenze* zum anhand radiographischer Kriterien

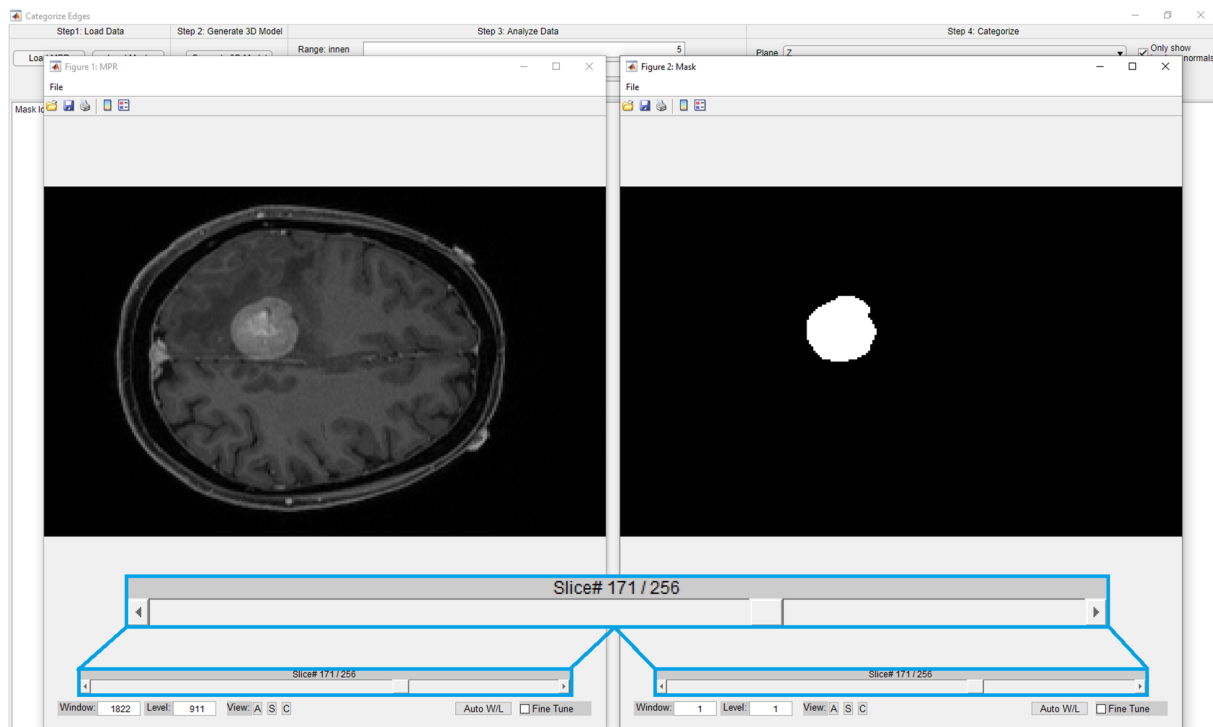
beurteilten Charakter des Metastasen/Gewebe-Übergangs im Bereich des jeweiligen Vektors.



**Abbildung 14: Übersichtsaufnahme des Startfensters des Programms CategorizeEdges mit vergrößerten Ausschnitten der einzelnen Menüpunkte**

*Nach dem Starten des Programms wird ein Menü mit vier Spalten angezeigt, mittels derer schrittweise die für die Kategorisierung notwendigen Daten in das Programm eingegeben werden (Näheres siehe Text).*

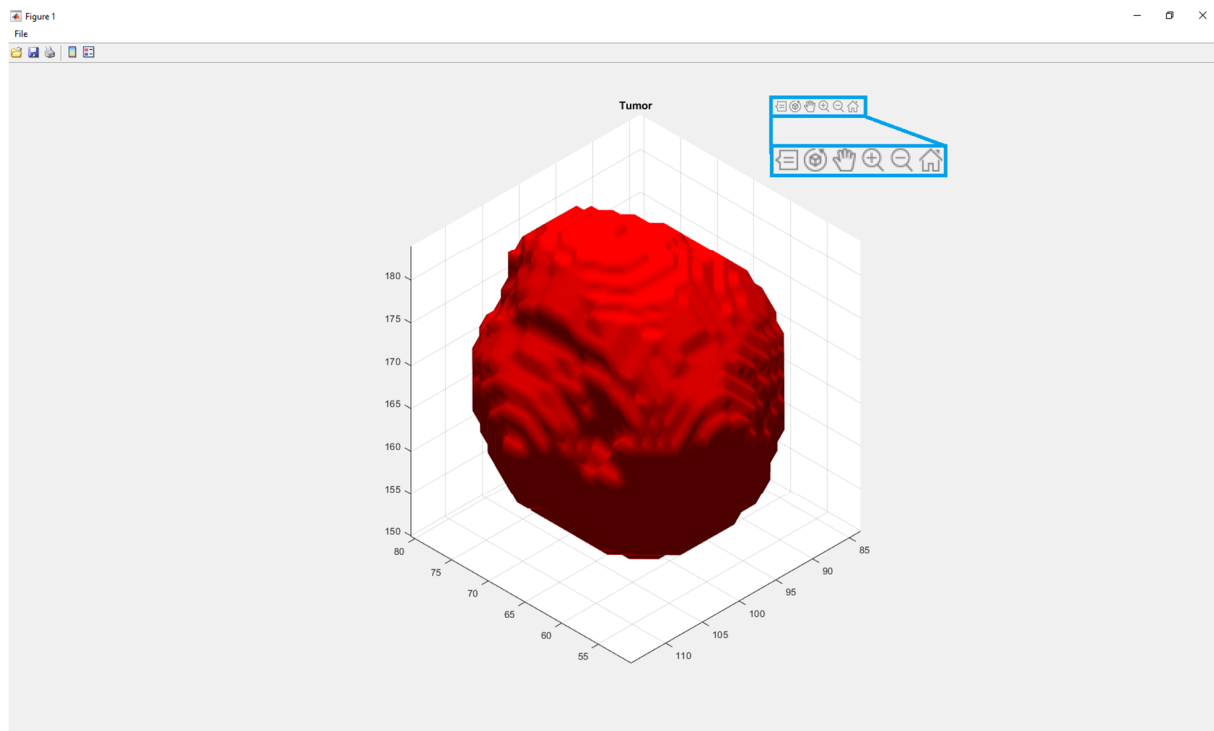
Das Laden des Einzelvektor-Analyse-basierten Modells erfolgt in *CategorizeEdges* in mehreren dem manuellen Kategorisieren vorausgehenden Schritten. Beim Öffnen des Programms erscheint zunächst ein Menü mit vier Spalten zur Einstellung der hierfür notwendigen Parameter. Im ersten Schritt werden die MRT-Datei und die dazugehörige Segmentierungsdatei mittels Betätigung der Button „Load MPR“ und „Load Mask“ geladen. Die Option „Plot“ bietet die Möglichkeit der Anzeige beider Dateiinhalte in zwei separaten Fenstern.



**Abbildung 15: Darstellung des geladenen MRT-Bildes und der dazugehörigen Segmentierungs-Maske mit vergrößertem Ausschnitt aus dem Menü**

*Durch Betätigung des Feldes „Plot“ werden in zwei separaten Fenstern das ausgewählte MRT-Bild (links) und die ausgewählte Segmentierungsmaske (rechts) geladen. Im vergrößerten Ausschnitt ist ein Schieberegler dargestellt, welcher eine Navigation durch die verschiedenen Schichten der Bilder erlaubt und in den beiden Fenstern jeweils unterhalb des Bildes platziert ist.*

Als nächstes wird durch Betätigung des Feldes „Generate 3D Modell“ die für die Kategorisierung benötigte Oberfläche der jeweiligen Hirnmetastase mittels des Marching-Cubes-Algorithmus anhand der Segmentierungsmaske rekonstruiert, wodurch aus der ursprünglich aus Voxeln bestehenden Läsion nun ein aus Dreiecken bestehendes Oberflächengitter der Metastase im STL-Format erzeugt wird. Auch hier bietet die Option „Plot 3D Modell“ die Möglichkeit, das so erzeugte Gittermodell in einem neuen Fenster zu visualisieren. Dieses wird dabei in einem Koordinatensystem dreidimensional dargestellt und ein Menü erlaubt die Navigation durch das Modell mittels Drehens, Verschiebens und Zoomens sowie die Anzeige der Koordinaten im Bereich des Cursors.



**Abbildung 16: Darstellung eines dreidimensionalen Modells der segmentierten Metastase mit vergrößertem Ausschnitt aus dem Menü**

*Durch Betätigung des Buttons „Plot 3D Model“ in der zweiten Menüspalte öffnet sich ein neues Fenster, welches die segmentierte Läsion als dreidimensionales Gittermodell darstellt. Der vergrößerte Ausschnitt zeigt das Menü, mit welchem man Kommentare anheften, das Modell im Raum drehen, verschieben, vergrößern und verkleinern sowie die ursprüngliche Ansicht wieder herstellen kann.*

Anschließend erfolgt nach Betätigung des Buttons „Analyze Data“ die Erzeugung der Vektoren. Hierbei wird zu jedem Dreieck des im vorherigen Schritt generierten Oberflächengitters eine Oberflächennormale berechnet und nach Vorgabe der in *CategorizeEdges* eingestellten Parameter auf einem bestimmten Abschnitt dieses Normalenvektors äquidistant zueinander angeordnete Evaluierungspunkte erstellt. Zur Erfassung des Signalintensitätsverlaufs im Bereich dieses Vektors wird dabei für jeden Evaluierungspunkt aus den Signalintensitäten der umliegenden Voxel abstandsgewichtet ein Intensitätswert berechnet. Somit erhält man für jedes Dreieck der Metastasen-Oberflächengitters einen Vektor, dessen jeweiliger Signalintensitätsverlauf durch die berechneten Intensitätswerte seiner Evaluierungspunkte repräsentiert wird. Diese Intensitätsverläufe werden dann in Kombination mit der jeweiligen diesen zugeordneten Infiltrationsmuster-Kategorie für das spätere Training der KI genutzt. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde für die Festlegung der räumlichen Ausdehnung der Vektoren einheitlich ein im Bezug zur

Tumoroberfläche 5mm ins Läsionsinnere bis 7mm ins Umgebungsgewebe reichender Abschnitt der Oberflächennormale mit darauf liegenden Evaluierungspunkten in je 0,5 mm Abstand gewählt, woraus für die Vektoren eine jeweilige Länge von 12 mm und eine Anzahl von 25 Evaluierungspunkten resultierte. Eine Änderung dieser Werte in *CategorizeEdges* wird durch Doppelklick in die Zeilen neben den Beschriftungen „Range: innen“, „Range: außen“ und „Spacing“ ermöglicht und nach Betätigung des Feldes „Analyze“ wird der Fortschritt des Rechenvorgangs währenddessen prozentual eingeblendet.

Nach abgeschlossener Analyse kann als letzter Vorbereitungsschritt im Feld „Plane“ die Ebene ausgewählt werden, in welcher die zu kategorisierenden Vektoren liegen sollen, und durch einen Klick auf „Categorize“ wird das Programm-Interface geladen, in welchem das manuelle Kategorisieren der einzelnen Vektoren ausgeführt wird. Im Zeitraum des Ladens wird dabei die Anzahl der durch das Programm für die ausgewählte Ebene berechneten und damit die im Nachfolgenden zu kategorisierenden Vektoren angezeigt. Für alle im Rahmen dieser Arbeit verwendeten Metastasen wurde die vorab eingestellte z-Ebene genutzt.

### **3.3.2 Manuelle Kategorisierung der Vektoren mittels Einzelvektor-Analyse**

Im Folgenden wird zunächst ein Überblick über die verwendete Programmoberfläche in *CategorizeEdges* zur manuellen Kategorisierung und dessen prinzipiellen Ablauf gegeben, anschließend wird das Zuweisen einer Kategorie zu einem Vektor unter Berücksichtigung der für die jeweilige Entscheidung herangezogenen Kriterien erläutert.

Nach Abschluss der vorausgegangenen Schritte in *CategorizeEdges* öffnet sich ein neues Fenster, welches in seiner rechten Hälfte das sog. Kategorisierungsbild, in seiner linken Hälfte das sog. Orientierungsbild enthält. Das Kategorisierungsbild bildet die bereits im Rahmen der Segmentierung verwendete T1-gewichtete, KM-gestützte MP-RAGE-3D-Sequenz ab, in welcher nun zusätzlich die im Vorangegangenen erzeugten Vektoren integriert sind. Die angezeigte Ebene dieses Bildes entspricht der vorher ausgewählten Ebene, in dieser Arbeit also einheitlich der z-Ebene, wobei nur die in dieser Ebene liegenden Vektoren der Reihe nach einzeln abgebildet und damit

zum Labeling präsentiert werden. Jedem dieser in Form eines aus weiß markierten Voxeln bestehenden Balkens visualisierten Vektoren wird nun im Rahmen der manuellen Einzelvektor-Analyse-basierten Kategorisierung sukzessive jeweils eine Infiltrationsmuster-Kategorie zugeordnet, indem das sich an seiner jeweiligen Lokalisation und deren unmittelbaren Nähe befindliche radiographische Muster des Metastasen/Gewebe-Übergangs manuell beurteilt wird (s.u.). Zur optimalen Evaluation dieses Bereichs kann durch Nutzung des Menüs rechts oberhalb des Kategorisierungsbildes nach Betätigung der Lupen-Symbole bzw. des Hand-Symbols das Bild mittels des Mausekursors vergrößert und verkleinert und der Bildausschnitt durch gleichzeitiges Drücken der linken Maustaste und Bewegung der Maus in die gewünschte Richtung entsprechend verschoben werden.



**Abbildung 17: Übersichtsaufnahme des Kategorisierungsfensters mit vergrößertem Ausschnitt aus dem Menü**

Auf der rechten Seite des Fensters befindet sich das Kategorisierungsbild inklusive des als weißen Balken dargestellten Vektors sowie darunter drei Felder mit den zur Auswahl stehenden Kategorien. Im vergrößerten Ausschnitt ist das Menü dargestellt, mit welchem man die Größe, Position und den Zoomfaktor des Kategorisierungsbildes verändern und Kommentare hinzufügen kann (Näheres siehe Text). Links im Fenster befindet sich das Orientierungsbild, mit welchem eine andere Ebene dargestellt wird. Unterhalb davon befindet sich ein Schieberegler zur Navigation durch das Bild, oberhalb davon Felder zur Auswahl der angezeigten Ebene und zur Speicherung des Kategorisierungsfortschritts. Mittig im oberen Bereich des Fensters werden die Voxel des aktuellen Vektors angezeigt (Näheres siehe Text).

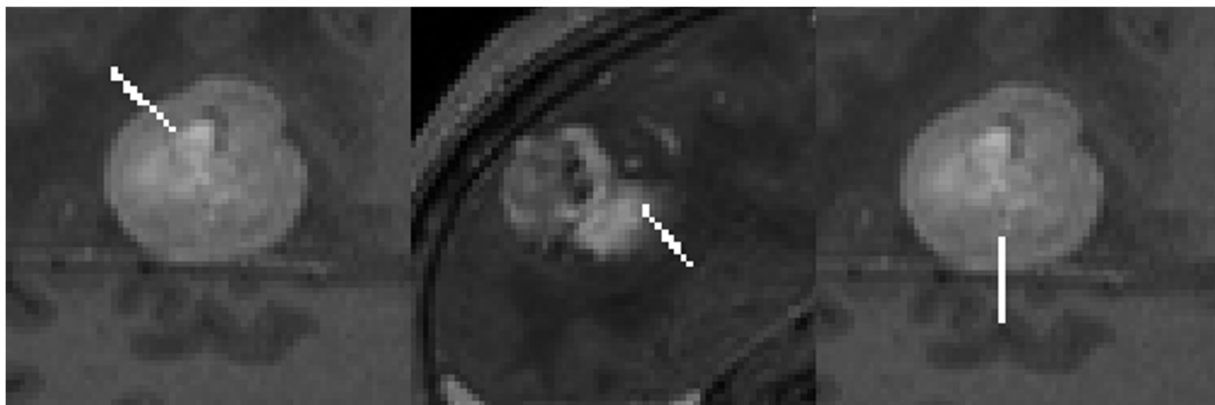
Auf der linken Seite des Fensters befindet sich das Orientierungsbild, welches eine andere Raumebene als das Kategorisierungsbild abbildet. Es dient der Orientierung

im dreidimensionalen Raum, indem es mittels einer weißen Linie innerhalb dieser Ebene diejenige Schicht markiert, welche aktuell im Kategorisierungsbild dargestellt wird. Im Rahmen dieser Arbeit wurde einheitlich die Darstellung des Orientierungsbildes in der x-Ebene ausgewählt. Mittels des unterhalb des Orientierungsbildes befindlichen Schiebereglers, welcher die Nummer des gerade angezeigten Vektors in Relation zur Gesamtanzahl an zu kategorisierenden Vektoren in der z-Ebene darstellt, und der beiden ihn flankierenden Pfeiltasten ist eine Auswahl des zu kategorisierenden Vektors möglich. Der Graustufenverlauf des aktuell präsentierten Vektors ist im Programmfenster mittig oberhalb der beiden Bilder in stark vergrößerter Form, in Leserichtung vom Inneren der Metastase ausgehend hin zum Umgebungsgewebe, dargestellt. Rechts unterhalb des Kategorisierungsbildes befinden sich drei Felder mit den Namen der zum Labeling zur Auswahl stehenden Infiltrationsmuster-Kategorien. Oberhalb des mittleren Feldes erfolgt die Anzeige der für den aktuellen Vektor gewählten Kategorie bzw. bei noch nicht erfolgtem Labeling der Schriftzug „not yet defined“.

Die Kategorisierung des aktuell abgebildeten Vektors erfolgt nun mittels Klicks auf das Feld mit dem Namen der entsprechenden Kategorie oder alternativ mittels Betätigung der korrelierenden Taste auf der Tastatur: Den Feldern „Scharf (s)“, „Anatomische Grenze (a)“ und „Diffus (d)“ entsprechen dabei die Tasten „s“, „a“ und „d“. Bei Verwendung der Tastatur wird im Anschluss an die Tastenwahl direkt der nächste Vektor zum Labeling präsentiert. Werden hingegen alternativ die im Programmfenster abgebildeten Felder via Mausklick betätigt, so ist zur Anzeige des nächsten Vektors die Betätigung des rechten Pfeilsymbols neben dem linkerhand gelegenen Schieberegler nötig. Mittels Betätigung des linken Pfeilsymbols erfolgt die Anzeige des vorangegangenen Vektors. Analog hierzu ist auch eine Steuerung mittels der Pfeiltasten der Tastatur möglich. Die einzelnen zu kategorisierenden Vektoren werden dabei sukzessive in der Reihenfolge des Marching-Cubes-Algorithmus angeboten. Im Falle eines akzidentellen falschen Labelings erlaubt das Überschreiben der hierbei vergebenen Kategorie durch Auswahl des betreffenden Vektors mittels Pfeiltaste oder Schiebereglers und Vergabe der nun richtigen Kategorie die nachträgliche Korrektur eines solchen Fehlers.

Die Zuweisung der passenden Kategorie zum jeweiligen Vektor erfolgt dabei anhand der Beurteilung der im MRT-Bild dargestellten Morphologie des Metastasenrandes im

Bereich des durch den Vektor markierten Orts. Ein *scharfer Übergang* zeichnet sich durch einen klar abgrenzbaren Rand der Metastase gegenüber dem umliegenden Hirngewebe aus und stellt sich typischerweise als linien- oder bogenförmige Kante mit einem abrupten Graustufenübergang dar. Demgegenüber zeigt sich bei einem *diffusen Übergang* als Korrelat infiltrativen Wachstums ein unscharfer Metastasen-Rand in Form eines „verwaschenen“ Übergangs des Tumorrandes in das peritumorale Gewebe mit sich kontinuierlich abstufigen Grautöne. Von einer *anatomischen Grenze* spricht man, wenn die Läsion an der betreffenden Stelle nicht an Hirnparenchym grenzt. Hierunter zählt das bildmorphologische scheinbare Anliegen der Metastase an knöchernen Strukturen, wie beispielsweise an der Schädelbasis, oder an inneren und äußeren Liquorräumen, z.B. an Ventrikeln, Zisternen oder im Bereich der Hirnfurchungen. Ebenfalls häufig angrenzende anatomische Strukturen stellen venöse Sinus, insbesondere im Bereich des Kleinhirns, und Abschnitte der Dura mater, etwa innen am knöchernen Schädeldach anliegend oder in Form der Falx cerebri und Falx cerebelli dar.



**Abbildung 18: Beispiele für einen scharfen Übergang (links), einen diffusen Übergang (mittig) und eine anatomische Grenze (rechts)**

*Dargestellt sind Ausschnitte aus Kategorisierungsbildern mit jeweils einem Vektor (als weiße Linie), der sich im Bereich des zu kategorisierenden Metastasen/Parenchym-Übergangs befindet. Die in der Graphik links und rechts abgebildeten Ausschnitte entstammen der gleichen Metastase, links befindet sich der Vektor im Bereich eines scharfen Übergangs, rechts im Bereich einer anatomischen Grenze, in diesem Fall der Dura mater.*

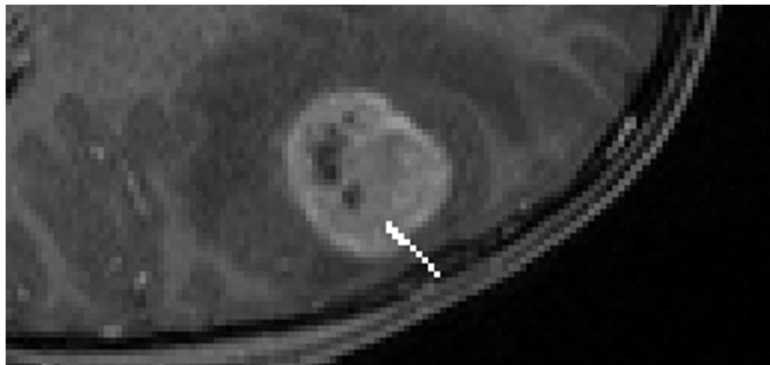
### 3.3.3 Sonderfälle und Abschluss der Einzelvektor-Kategorisierung

Zur Generierung eines möglichst validen Trainingsdatensatzes für das KI-Modell erfolgte in dieser Studie ein Labeling ausschließlich derjenigen Vektoren, denen

zweifelsfrei eine eindeutige Kategorie zugeordnet werden konnte, alle anderen Vektoren wurden im Rahmen des manuellen Kategorisierungsprozess ohne Zuweisung eines Labels übersprungen. Im Folgenden werden beobachtete Sonderfälle aufgeführt, in denen aufgrund einer potenziell uneindeutigen oder inkorrekten Kategorienzuweisung auf ebenjene verzichtet wurde; die korrekte Kategorisierung gerade dieser schwierigen Grenzfälle stellte eines der angestrebten Ziele der späteren KI-gestützten Infiltrationskartierung dar.

Mit Ausnahme von einheitlich über die gesamte Tumoroberfläche hinweg nur ein einziges spezifisches Wachsmuster aufweisenden Metastasen grenzten bei der Mehrzahl an untersuchten Läsionen auf der Tumoroberfläche separate Areale unterschiedlicher Wachsmuster aneinander. Im Bereich der hierbei entstehenden Übergangszonen, insbesondere Arealen *scharfen Übergangs* und *diffusen Übergangs*, stellte sich das Labeling der dort lokalisierten Vektoren als problematisch dar und wurde im Falle einer nicht eindeutig zuordbarer Kategorie ausgelassen. Unabhängig etwaiger Übergänge unterschiedlicher Infiltrationsmuster erwies sich die Differenzierung zwischen *scharfem* und *diffusem Übergang* insbesondere auch bei kontrastarmen Metastasen in Kombination mit der begrenzten Auflösung des Kategorisierungsbildes in bestimmten Bereichen als nicht eindeutig möglich.

Des Weiteren wurde auf eine Kategorisierung betreffender Vektoren verzichtet, wenn diese neben dem Metastasen/Umgebungsgewebe-Übergang gleichzeitig noch im Bereich eines weiteren Gewebe-Übergang lokalisiert waren. So konnten etwa bei spitz zulaufenden Tumorein- und -ausstülpungen die im Bereich derer Ränder platzierten Vektoren unter Umständen zweimal die Metastasen-Grenze durchziehen. Darüber hinaus kam es im Bereich nahe an der Tumorgrenze liegender anatomischer Strukturen zur Existenz von Vektoren, die gleichzeitig durch den Metastasen/Hirnparenchym-Übergang als auch durch den Übergang zwischen Hirnparenchym und anatomischer Struktur verliefen, wie beispielsweise bei nahe am Schädelknochen oder an der Dura mater lokalisierten Läsionen.



**Abbildung 19: Beispiel für einen Vektor im Bereich zweier verschiedener Gewebe-Übergänge**

*Dargestellt ist ein Vektor, der sich im Bereich eines scharfen Metastasen/Parenchym-Übergangs befindet, dabei jedoch auch einen Übergang zwischen umgebendem Hirnparenchym und anatomischer Grenze (Subarachnoidal-Raum) schneidet.*

Einen weiteren Sonderfall bildeten zudem an Metastasen anliegende Arterien und Venen, da diese sowohl als zufällig angrenzende, unabhängige anatomische Strukturen als auch als Tumor-eigene – neugebildete oder inkorporierte – Gefäße existieren können und somit in letzterem Fall als randständiger Tumoranteil aufgefasst werden müssten. Eine Unterscheidung diesbezüglich anhand von MRT-Bildern ist nicht möglich, sodass folglich im Rahmen dieser Arbeit im Falle angrenzender Arterien und Venen – nicht aber venöser Sinus – keine Kategorienzuweisung zu den betreffenden Vektoren vorgenommen wurde.

Nach erfolgter Kategorisierung aller eindeutig klassifizierbarer Vektoren können die Ergebnisse – die gelabelten Graustufenverläufe – schließlich im Programm mittels des oberhalb des Orientierungsbildes befindlichen Buttons „Save As“ bzw. „Save“ in Form eines *Matlab*-Files gespeichert werden.

Insgesamt konnten mit diesem auf einer Einzelvektor-Analyse basierenden Ansatz von den 30 nach Abschluss der Segmentierung verfügbaren Metastasen der Gruppe 1 final 27 Läsionen manuell kategorisiert werden. Bei einer Metastase wurde auf die Kategorisierung verzichtet, da eine korrekte Zuordnung von Kategorien zu den entsprechenden Vektoren aufgrund eines mangels ausreichenden Kontrasts ungenügenden Bildqualität nicht möglich erschien. Bei zwei weiteren Metastasen verhinderte die durch das Programm nur stark verzerrt mögliche Darstellung des Kategorisierungsbildes ein Labeling der betreffenden Vektoren. Ebenso nur mit starken Verzerrungen abgebildet und somit nicht kategorisiert wurde eine Läsion aus der 2. Gruppe, sodass hier von den ursprünglich 34 nach Abschluss der

Segmentierung vorhandenen Metastasen schließlich 33 nach dem Einzelvektor-Analyse-basierten Ansatz manuell kategorisiert wurden.

### 3.4 KI-gestützte Infiltrationskartierung

Die Selektion des für die Infiltrationskartierung genutzten KI-Modells und dessen Training wurde von einem Informatiker des Instituts für Röntgendiagnostik des Universitätsklinikum Regensburg mit dem Programm *Matlab* auf Grundlage der im Vorangegangenen erläuterten Arbeitsschritte durchgeführt, aus welchen die für das Training der KI genutzten Daten im Sinne eines Supervised Machine Learning resultierten. Als Input für das KI-Modell fungierten dabei die Datensätze in Form der Graustufenverläufe der kategorisierten Vektoren und die ihnen manuell zugewiesenen Label in Form der drei verfügbaren Wachsmusterkategorien *scharf*, *diffus* und *anatomische Grenze*. Im Folgenden werden zunächst diese aus der manuellen Kategorisierung gewonnenen Daten aufgeführt und anschließend die zugrundeliegende Vorgehensweise der auf diesen Daten basierenden KI-gestützten Infiltrationskartierung erläutert.

#### 3.4.1 Verwendete Daten aus der manuellen Kategorisierung

Im Rahmen dieser Arbeit wurden im Schritt der manuellen Kategorisierung mittels *CategorizeEdges* für die 60 hierbei kategorisierten Metastasen insgesamt 522908 Vektoren erzeugt, von welchen alle 144675 in der z-Ebene gelegenen Vektoren hinsichtlich des an ihrer Lokalisation vorliegenden Wachsmusters durch den Autor radiographisch beurteilt wurden. Insgesamt konnten 101666 dieser einzeln manuell untersuchten Vektoren eine eindeutige Kategorie zugeteilt werden: 47899 Vektoren die Kategorie *scharf*, 34574 Vektoren die Kategorie *infiltrativ* und 19193 Vektoren die Kategorie *anatomische Grenze*, entsprechend einem prozentualen Anteil an allen Vektoren in der z-Ebene von etwa 33%, 24% und 13%. Die übrigen 42430 Vektoren (29%) waren aus den im vorangegangenen Arbeitsschritt dargestellten Gründen als nicht oder nicht eindeutig kategorisierbar beurteilt und folglich nicht gelabelt worden. Eine

Übersicht über die Anzahl an generierten sowie alle in der z-Ebene gelegenen und kategorisierten Vektoren ist der nachfolgenden *Tabelle 2* entnehmbar.

**Tabelle 2: Übersicht über die Anzahl an generierten und kategorisierten Vektoren**

| Metastasen |        | Anzahl Vektoren          |               |     |               |     |                               |     |                     |     |
|------------|--------|--------------------------|---------------|-----|---------------|-----|-------------------------------|-----|---------------------|-----|
|            | gesamt | in z-Ebene               |               |     |               |     |                               |     |                     |     |
|            |        | gesamt<br>in z-<br>Ebene | kategorisiert |     |               |     |                               |     | nicht kategorisiert |     |
|            |        |                          | <i>scharf</i> |     | <i>diffus</i> |     | <i>anatomische<br/>Grenze</i> |     |                     |     |
| Gruppe 1   |        |                          |               |     |               |     |                               |     |                     |     |
| 1          | 3352   | 1218                     | 282           | 23% | 158           | 13% | 215                           | 18% | 563                 | 46% |
| 2          | 4052   | 1338                     | 545           | 41% | 188           | 14% | 188                           | 14% | 417                 | 31% |
| 3          | 39228  | 10392                    | 4496          | 43% | 1717          | 17% | 955                           | 9%  | 3224                | 31% |
| 4          | 5604   | 1962                     | 202           | 10% | 561           | 29% | 447                           | 23% | 752                 | 38% |
| 5          | 17088  | 4876                     | 707           | 14% | 233           | 5%  | 266                           | 5%  | 3670                | 75% |
| 6          | 10488  | 1936                     | 291           | 15% | 558           | 29% | 781                           | 40% | 306                 | 16% |
| 7          | 6336   | 2422                     | 1264          | 52% | 274           | 11% | 0                             | 0%  | 884                 | 36% |
| 8          | 8136   | 2128                     | 23            | 1%  | 1053          | 49% | 338                           | 16% | 714                 | 34% |
| 9          | 5508   | 2222                     | 27            | 1%  | 935           | 42% | 89                            | 4%  | 1171                | 53% |
| 10         | 5684   | 1828                     | 374           | 20% | 369           | 20% | 423                           | 23% | 662                 | 36% |
| 11         | 2744   | 680                      | 29            | 4%  | 65            | 10% | 147                           | 22% | 439                 | 65% |
| 12         | 11712  | 2584                     | 808           | 31% | 542           | 21% | 445                           | 17% | 789                 | 31% |
| 13         | 17548  | 6206                     | 2703          | 44% | 529           | 9%  | 1243                          | 20% | 1731                | 28% |
| 14         | 17784  | 3834                     | 1617          | 42% | 675           | 18% | 187                           | 5%  | 1355                | 35% |
| 15         | 10788  | 2882                     | 437           | 15% | 1036          | 36% | 423                           | 15% | 986                 | 34% |
| 16         | 1956   | 348                      | 0             | 0%  | 296           | 85% | 0                             | 0%  | 52                  | 15% |
| 17         | 12092  | 3450                     | 1234          | 36% | 231           | 7%  | 1039                          | 30% | 946                 | 27% |
| 18         | 7632   | 1700                     | 0             | 0%  | 868           | 51% | 659                           | 39% | 173                 | 10% |
| 19         | 6264   | 1696                     | 72            | 4%  | 909           | 54% | 96                            | 6%  | 619                 | 36% |
| 20         | 15708  | 5760                     | 452           | 8%  | 1606          | 28% | 2878                          | 50% | 824                 | 14% |
| 21         | 21080  | 5070                     | 2094          | 41% | 1232          | 24% | 88                            | 2%  | 1656                | 33% |
| 22         | 11500  | 2172                     | 161           | 7%  | 1098          | 51% | 712                           | 33% | 201                 | 9%  |
| 23         | 19348  | 4562                     | 1054          | 23% | 2339          | 51% | 291                           | 6%  | 878                 | 19% |
| 24         | 9096   | 2006                     | 314           | 16% | 1289          | 64% | 74                            | 4%  | 329                 | 16% |
| 25         | 5596   | 1460                     | 0             | 0%  | 1154          | 79% | 133                           | 9%  | 173                 | 12% |
| 26         | 7520   | 2296                     | 186           | 8%  | 1159          | 50% | 414                           | 18% | 537                 | 23% |
| 27         | 5524   | 2012                     | 1025          | 51% | 55            | 3%  | 369                           | 18% | 563                 | 28% |
| Gruppe 2   |        |                          |               |     |               |     |                               |     |                     |     |
| 1          | 12912  | 3418                     | 940           | 28% | 797           | 23% | 420                           | 12% | 1261                | 37% |
| 2          | 5520   | 1652                     | 1525          | 92% | 0             | 0%  | 0                             | 0%  | 127                 | 8%  |
| 3          | 7568   | 2076                     | 224           | 11% | 398           | 19% | 649                           | 31% | 805                 | 39% |
| 4          | 2900   | 920                      | 0             | 0%  | 849           | 92% | 0                             | 0%  | 71                  | 8%  |
| 5          | 9484   | 2874                     | 2030          | 71% | 0             | 0%  | 611                           | 21% | 233                 | 8%  |
| 6          | 8040   | 2896                     | 316           | 11% | 508           | 18% | 0                             | 0%  | 2072                | 72% |
| 7          | 5208   | 1544                     | 760           | 49% | 0             | 0%  | 268                           | 17% | 516                 | 33% |

|                                                                     |       |      |      |     |      |     |     |     |      |     |
|---------------------------------------------------------------------|-------|------|------|-----|------|-----|-----|-----|------|-----|
| <b>8</b>                                                            | 2280  | 530  | 121  | 23% | 0    | 0%  | 172 | 32% | 237  | 45% |
| <b>9</b>                                                            | 8756  | 2644 | 2052 | 78% | 197  | 7%  | 10  | 0%  | 385  | 15% |
| <b>10</b>                                                           | 3544  | 988  | 98   | 10% | 565  | 57% | 0   | 0%  | 325  | 33% |
| <b>11</b>                                                           | 4892  | 1534 | 340  | 22% | 551  | 36% | 324 | 21% | 319  | 21% |
| <b>12</b>                                                           | 9808  | 2372 | 1265 | 53% | 453  | 19% | 137 | 6%  | 517  | 22% |
| <b>13</b>                                                           | 3352  | 960  | 514  | 54% | 58   | 6%  | 103 | 11% | 285  | 30% |
| <b>14</b>                                                           | 4056  | 1296 | 872  | 67% | 64   | 5%  | 7   | 1%  | 353  | 27% |
| <b>15</b>                                                           | 4816  | 1198 | 26   | 2%  | 833  | 70% | 55  | 5%  | 284  | 24% |
| <b>16</b>                                                           | 24600 | 6870 | 2531 | 37% | 1917 | 28% | 910 | 13% | 1512 | 22% |
| <b>17</b>                                                           | 7624  | 2008 | 1340 | 67% | 3    | 0%  | 405 | 20% | 260  | 13% |
| <b>18</b>                                                           | 8208  | 2148 | 726  | 34% | 623  | 29% | 7   | 0%  | 792  | 37% |
| <b>19</b>                                                           | 10980 | 2888 | 1415 | 49% | 299  | 10% | 473 | 16% | 701  | 24% |
| <b>20</b>                                                           | 5276  | 1588 | 1406 | 89% | 20   | 1%  | 3   | 0%  | 159  | 10% |
| <b>21</b>                                                           | 4384  | 978  | 452  | 46% | 36   | 4%  | 204 | 21% | 286  | 29% |
| <b>22</b>                                                           | 3248  | 998  | 118  | 12% | 384  | 38% | 6   | 1%  | 490  | 49% |
| <b>23</b>                                                           | 3508  | 579  | *    | *   | *    | *   | *   | *   | *    | *   |
| <b>24</b>                                                           | 10884 | 2730 | 1398 | 51% | 196  | 7%  | 175 | 6%  | 961  | 35% |
| <b>25</b>                                                           | 3648  | 1124 | 178  | 16% | 651  | 58% | 0   | 0%  | 295  | 26% |
| <b>26</b>                                                           | 19480 | 4940 | 336  | 7%  | 2836 | 57% | 357 | 7%  | 1411 | 29% |
| <b>27</b>                                                           | 6008  | 1572 | 818  | 52% | 95   | 6%  | 0   | 0%  | 659  | 42% |
| <b>28</b>                                                           | 5180  | 1982 | 1575 | 79% | 180  | 9%  | 5   | 0%  | 222  | 11% |
| <b>29</b>                                                           | 4960  | 1648 | 564  | 34% | 32   | 2%  | 646 | 39% | 406  | 25% |
| <b>30</b>                                                           | 5120  | 1720 | 1146 | 67% | 248  | 14% | 16  | 1%  | 310  | 18% |
| <b>31</b>                                                           | 10560 | 3014 | 1820 | 60% | 65   | 2%  | 91  | 3%  | 1038 | 34% |
| <b>32</b>                                                           | 2304  | 634  | 0    | 0%  | 289  | 46% | 239 | 38% | 106  | 17% |
| <b>33</b>                                                           | 4432  | 1312 | 596  | 45% | 298  | 23% | 0   | 0%  | 418  | 32% |
| <b>Summe: 522908 144675 47899 33% 34574 24% 19193 13% 42430 29%</b> |       |      |      |     |      |     |     |     |      |     |

\*Bei Metastase 23 aus Gruppe 2 lagen keine validen Werte für die Häufigkeit der einzelnen vergebenen Kategorien vor.

Für das Training der KI erfolgte nun aus der Gesamtheit an gelabelten Vektoren die Nutzung der bei gleicher Anzahl pro Label maximal möglichen Menge an Vektoren. Dies entsprach neben allen 19193 Vektoren der Kategorie *anatomische Grenze* als Label mit der geringsten Anzahl an kategorisierten Vektoren auch jeweils 19193 nach dem Zufallsprinzip selektierten Vektoren aus der Kategorie *scharf* sowie aus der Kategorie *diffus*.

### 3.4.2 Training der KI

Das Training des KI-Modells erfolgte im Sinne eines *Supervised Machine Learning* mittels der Signalintensitätsverläufe der oben beschriebenen Vektoren als Datensätze in Kombination mit den ihnen manuell zugeordneten Wuchsmuster-Kategorien als jeweiligem Label. Die Graustufenverläufe wurden zum Zweck der Vergleichbarkeit untereinander vor ihrer Verwendung für das Training der KI einem Daten-Processing unterzogen, welches die Normalisierung der Intensitätsstufen auf Werte zwischen 0 und 1 beinhaltete. Anschließend wurden die Daten in Form zweier Variablen dem Training der KI zugeführt: Eine stellte den Signalintensitätsverlauf in Form 25 nebeneinander liegender Werte dar, welche die berechneten Intensitätswerte der 25 Evaluierungspunkte des Vektors repräsentierten, die andere drückte die dem jeweiligen Vektor aus einer von drei möglichen Optionen zugewiesene Kategorie aus. Als dabei eingesetzter Classification Learner wurden schließlich *Nearest-Neighbor-Methoden* verwendet, da diese sich bei unterschiedlichen Inputs und Testungen verschiedener anderer Klassifizierer im Vergleich zu diesen als am besten bezüglich des Verhältnisses aus Trefferrate und Robustheit der Ergebnisse bei verschiedenen Inputs erwiesen. Im Sinne einer sog. Holdout-Validation wurden dabei 75% der zur Verfügung stehenden Vektoren für das Training, 25% für die interne Validation genutzt.

### 3.4.3 Infiltrationskartierung

Den primären Output der KI stellte die automatische Zuweisung von einer der drei möglichen Wuchsmuster-Kategorien zu einem beliebigen zu testenden Signalintensitätsverlauf dar. Nach diesem Prinzip konnte so das KI-basierte Labeling aller generierten Vektoren einer zu untersuchenden Metastase erfolgen.

Im Anschluss daran wurde mittels *Matlab* erneut ein aus Dreiecken bestehendes Oberflächengitter der betreffenden Metastase erzeugt, bei dem jedem Dreieck das durch das KI-Modell berechnete Label zugeordnet wurde. Zur Visualisierung der unterschiedlichen Infiltrationsmuster wurde schließlich jedes Dreieck des Oberflächengitters in einer für die jeweilige Kategorie spezifischen Farbe dargestellt.

### 3.5 Vergleich mit einem Voxel-Analyse-basierten Kategorisierungsmodell

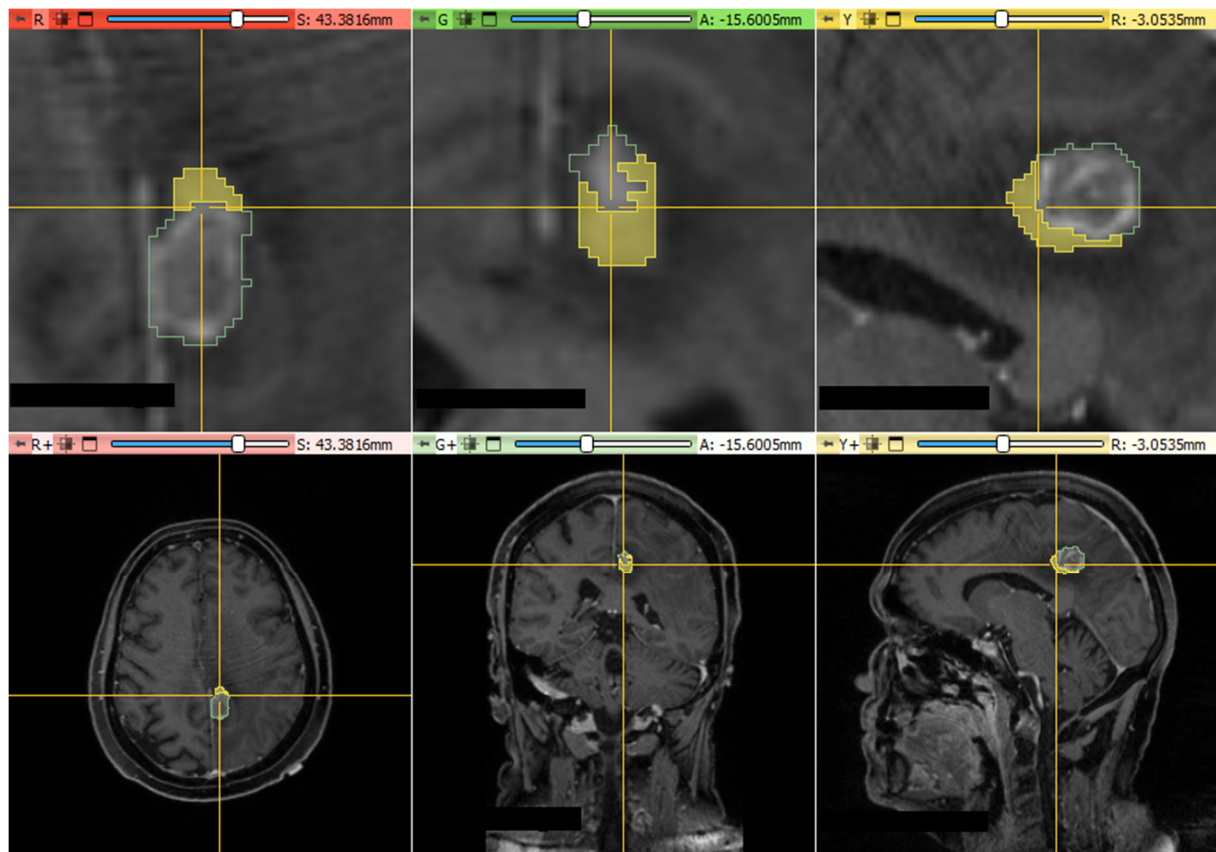
Im Anschluss an den vorangehend beschriebenen, im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Ansatz zur KI-gestützten Infiltrationskartierung, welcher auf einer Einzelvektor-Analyse im Schritt der manuellen Kategorisierung basierte, wurde von zwei Radiologen aus dem Institut für Röntgendiagnostik des Universitätsklinikums Regensburg mit mehrjähriger Erfahrung auf dem Gebiet der Neuroradiologie ein alternativer Ansatz erprobt, der sich von ersterem durch eine flächenhafte Voxel-Analyse anstelle einer Einzelvektor-Analyse im Schritt der manuellen Kategorisierung unterschied. Dieser alternative Ansatz wurde für 15 zufällig ausgewählte Metastasen des Studienkollektivs dieser Arbeit angewandt und nutzte, basierend auf den im Rahmen der vorliegenden Arbeit generierten Segmentierungs-Masken, neben *Matlab* das Programm *3D-Slicer* bei der manuellen Kategorisierung. Die dabei erzielten Ergebnisse wurden für die vorliegende Arbeit zum Zwecke der Evaluation dieses Verfahrens und zu dessen Vergleich mit dem auf einer Einzelvektor-Analyse basierenden Ansatz zur Verfügung gestellt. Aus diesem Grund werden im Folgenden die Funktionsweise des Programms *3D-Slicer* und die zugrundeliegende Theorie der dabei angewandten Voxel-Analyse-Methodik, nicht jedoch eine protokollarische Beschreibung der Programmoberfläche oder deren schrittweiser Nutzung durch die Anwender, dargestellt. Des Weiteren erfolgt eine Erläuterung der sich daraus ergebenden prozeduralen Unterschiede bei der daran anschließenden KI-gestützten Infiltrationskartierung.

#### 3.5.1 Segmentierung und manuelle Kategorisierung

Zur Durchführung der Kategorisierung in *3D-Slicer* wurden nach dem Start des Programms zunächst die MRT-Datei und die dazugehörige Segmentierungsmaske der gewünschten Läsion geöffnet, um mithilfe letzterer die räumliche Ausdehnung und damit die Oberfläche der Metastase zu definieren. Als Masken dienten dabei die im Zuge dieser Arbeit bereits für die manuelle Kategorisierung mittels des Einzelvektor-Analyse-basierten Ansatzes erstellten Segmentierungen der Zielläsionen der

Studienpatienten. Hierdurch erfolgte im Programm die Darstellung der Grenzen der räumlichen Ausdehnung der jeweiligen Metastase in Form einer grünen Umrandung.

Der Unterschied zum ersten Ansatz bestand nun darin, dass in den nachfolgenden Schritten nicht – wie bei der Einzelvektor-Analyse – den einzelnen Vektoren nach deren Erzeugung durch Beurteilung des an ihrer jeweiligen Lokalisation vorliegenden radiographischen Infiltrationsmusters eine von drei möglichen Kategorien zugewiesen wurde, sondern zunächst ohne Vorhandensein von Vektoren die Oberfläche einer Metastase in jeder Schicht innerhalb der angezeigten Ebene als Ganzes betrachtet und dabei auf das Vorliegen und die Ausdehnung etwaig vorhandener infiltrativer Bereiche beurteilt wurde. Daraufhin erfolgte jeweils schichtweise eine manuelle Markierung jedes einzelnen Voxels, der in einem solchen radiographisch als infiltrativ beurteilten Anteil der Metastasen-Oberfläche lag. Hierdurch wurde formal eine zweite Segmentierung erzeugt, welche nach Abschluss dieses Vorgehens ein Volumen umfasste, das aus der Gesamtheit der die als infiltrativ bewerteten Areale repräsentierenden Voxel bestand. Diese so erzeugte Infiltrationsmaske konnte anschließend zur notwendigen weiteren Nutzung gespeichert werden. Hierbei wurden im Rahmen dieser Arbeit die Infiltrationssegmentierungen aller 15 Metastasen jeweils von beiden Radiologen zuerst zueinander verblindet angefertigt und danach im gegenseitigen Austausch eine Konsens-Infiltrationsmarkierung erstellt.



**Abbildung 20: Übersichtsaufnahme aus dem Programm 3D-Slicer**

*In der unteren Zeile wird das MRT-Bild eines Studienpatienten in den drei Raumebenen mit einem gelben Fadenkreuz im Bereich der Zielläsion abgebildet. In der oberen Zeile ist der Bereich der Metastase vergrößert dargestellt, wodurch die Grenzen der geladenen Segmentierungsmaske der Zielmetastase als grüner Umriss sowie das manuell als infiltrativ markierte Areal in Form gelb gekennzeichnete Voxel sichtbar wird.*

Erst im Anschluss an diese manuelle Voxel-Analyse wurden mittels *Matlab* die für die KI-gestützte Infiltrationskartierung notwendigen Vektoren erzeugt. Hierzu wurden prinzipiell die gleichen Schritte durchgeführt, die auch zur Erzeugung der Vektoren zum manuellen Labeling in *CategorizeEdges* notwendig waren und an dieser Stelle bereits ausführlich beschrieben wurden (vgl. Kapitel 3.3.1): Zuerst wurde für jede Metastase anhand ihrer MRT-Datei und der korrelierenden Segmentierungsmaske mittels des Marching-Cubes-Algorithmus ein aus Dreiecken bestehendes Oberflächengitter der Läsion erstellt. Darauf aufbauend wurden die benötigten Vektoren erzeugt, welche – ausgehend von der Metastasen-Oberfläche – einen 5 mm ins Läsionsinnere bis 7 mm ins Umgebungsgewebe einschließenden Abschnitt der jedem Oberflächendreieck zugehörigen Oberflächennormale umfassten, mit je 0,5 mm zueinander entfernt auf dem Vektor liegenden Evaluierungspunkten, deren aus den Signalintensitäten der umliegenden Voxeln abstandsgewichtet berechneten

Intensitätswerte den Graustufenverlauf des jeweiligen Vektors repräsentierten. Anders als im ersten Ansatz wurden dem Schritt der Vektoren-Erzeugung vorausgehend zum Zwecke der Vergleichbarkeit untereinander zusätzlich die geladenen MRT-Dateien durch lineare Interpolation auf eine einheitliche Voxelgröße von  $1\text{ mm}^3$  gebracht und dem notwendigerweise folgend die Auflösung der korrelierenden Segmentierungsmasken mittels Nearest-Neighbour-Interpolation entsprechend angepasst.

Zur Kategorisierung der erzeugten Vektoren wurde anschließend anhand der in *3D-Slicer* generierten Infiltrationsmaske jedem in einem als infiltrativ gekennzeichneten Bereich der Metastasen-Oberfläche gelegenen Vektor die Kategorie des *infiltrativen* Wachsmusters zugerechnet, während allen anderen Vektoren ein *nicht-infiltratives* Wachsmuster zugeteilt wurde. Auf diese Weise erhielt man den für das KI-Modell benötigten gelabelten Datensatz, bestehend aus dem Signalintensitätsverlaufs des jeweiligen Vektors und der diesem zugeordneten Infiltrationsmuster-Kategorie. Im Gegensatz zur Einzelvektor-Analyse-Methodik führte der hier beschriebene Voxel-Analyse-basierte Ansatz jedoch nur zum Erhalt einer dichotomen Unterscheidung des Wachsmusters in *infiltrativ* und *nicht-infiltrativ* ohne die im ersten Ansatz vorhandene Kategorie des *anatomischen Übergangs*.

### 3.5.2 KI-gestützte Infiltrationskartierung

Anhand der in den vorangegangenen Schritten gewonnenen Datensätze erfolgte analog zum im Rahmen des Einzelvektor-Analyse-basierten Ansatzes bereits detailliert dargelegten (vgl. Kapitel 3.4) und daher nachstehend nur in zusammengefasster Form erläuterten Vorgehen das Training der KI und dem folgend eine Infiltrationskartierung durch einen Informatiker des Instituts für Radiologie des Universitätsklinikums Regensburg unter Verwendung des Programms *Matlab*.

Insgesamt standen für das Training der KI aus der Kategorisierung der 15 Metastasen nach dem Voxel-Analyse-basierten Ansatz etwa 40000 Vektoren – jeweils etwa 20000 Vektoren der beiden Kategorien *infiltrativ* und *nicht-infiltrativ* – zur Verfügung. Diese Anzahl ergab sich aus dem Einschluss aller Vektoren, welche mit der weniger häufig vergebenen Kategorie gelabelt wurden, und der zufälligen Selektion einer gleich

großen Anzahl an Vektoren, die mit der gegensätzlichen anderen Kategorie gelabelt wurden. Die Grauwertverläufe dieser Vektoren wurden auf Werte zwischen 0 und 1 normalisiert und anschließend, neben der ihnen jeweils zugeordneten Kategorie, als eine der zwei dafür verwendeten Variablen dem Training der KI zugeführt. Auch im hier beschriebenen Ansatz wurden Nearest-Neighbor-Methoden als Classification Learner eingesetzt und dabei im Sinne einer Holdout-Validation 75% der Vektoren für das Training, 25% für die interne Validation genutzt.

Die hierbei erzielte Trefferquote und die aus den Ergebnissen generierten Infiltrationskartierungen der Metastasen werden ebenso wie die des Einzelvektor-Analyse-basierten Ansatzes im Ergebnisteil sowie vergleichend auch im Diskussionsteil dargestellt.

### **3.6 Sammlung und Auswertung der Patientendaten**

Im Folgenden werden der Prozess der Datensammlung und -selektion für die statistische Analyse sowie die Ziele der Auswertung und die hierfür verwendeten Methoden und statistischen Verfahren beschrieben.

#### **3.6.1 Datenselektion**

In die Analyse der Daten eingeschlossen wurden alle Patienten aus beiden Gruppen mit einer auf einen Primärtumor eines soliden Organs zurückzuführenden Hirnmetastase, bei welchen sowohl die Durchführung der Segmentierung der Zielläsion als auch deren Kategorisierung möglich gewesen war. Für sie standen sowohl das Datum der MRT-Untersuchung, in welcher eine oder mehrere Hirnmetastasen diagnostiziert worden waren, als auch die dabei erhobenen und im Kapitel 3.1 *Patientenselektion* bereits dargestellten radiologischen Befunde, ebenso wie das Durchführungsdatum etwaiger weiterer bildgebender Verfahren, zur Verfügung. Die Art des Primärtumors wurde aus einer auf den digitalen Befundberichten der betreffenden Patienten basierenden Zusammenstellung entnommen. Darüber hinaus wurden vom Tumorzentrum des Universitätsklinikums

Regensburg demographische Daten der Patienten sowie Angaben zu deren Tumorerkrankung bereitgestellt. In nachfolgender *Tabelle 3* sind alle initial vorhanden gewesenen Variablen sowie die Selektion der für die Datenanalyse verwendeten Daten dargestellt.

**Tabelle 3: Verfügbare und verwendete Patienten-bezogene Daten**

| <b>Verfügbare Daten</b>                                                   |
|---------------------------------------------------------------------------|
| <i>Aus der radiologischen Befundübersicht</i>                             |
| <b>Datum MRT-Schädel mit Hirnmetastasen-Befund</b>                        |
| Datum CT-Abdomen                                                          |
| Datum postoperatives MRT                                                  |
| Datum postoperatives CT                                                   |
| <b>Größe der Hauptmetastase in mm (längster Durchmesser)*</b>             |
| Einblutung in Hauptmetastase: ja/nein*                                    |
| <b>Ödemausmaß der Hauptmetastase: &lt;/&gt; 1x Metastasendurchmesser*</b> |
| <b>Nekrose in Hauptmetastase: ja/nein*</b>                                |
| <b>KM-Anreicherungsmuster der Hauptmetastase*</b>                         |
| <b>Kommentar zur Hauptmetastase*</b>                                      |
| <b>Größe der Zusatzmetastasen in mm (längster Durchmesser)</b>            |
| <b>KM-Anreicherungsmuster der Zusatzmetastasen</b>                        |
| Kommentar zu Zusatzmetastasen                                             |
| <b>Anzahl der Metastasen</b>                                              |
| <i>Aus der Primärtumor-Zusammenstellung</i>                               |
| <b>Art des Primärtumors</b>                                               |
| <i>Aus der Tumorzentrum-Abfrage</i>                                       |
| <b>Diagnose des Primärleidens nach ICD-10</b>                             |
| <b>Datum der Diagnose des Primärtumors</b>                                |
| Seitenlokalisierung des Primärtumors                                      |
| <b>Weitere Tumordiagnosen und deren Diagnosedatum</b>                     |
| Datum Lokalrezidiv                                                        |
| Datum Fernmetastasenrezidiv                                               |
| Datum Lymphknotenrezidiv                                                  |
| Datum Rezidiv ohne Lokalisationsangabe                                    |
| Todesursache nach ICD-10                                                  |
| Todesursache tumorbedingt: ja/nein                                        |
| Stattgefunden Autopsie: ja/nein                                           |
| <b>Geburtsdatum</b>                                                       |
| <b>Todesdatum</b>                                                         |
| <b>Datum letztes Follow-up bei Lebenden</b>                               |
| <b>Geschlecht</b>                                                         |

\*Die Hauptmetastase entspricht immer der größten Läsion, außer in einem Fall einer sehr starken Einblutung, in diesem Fall entspricht sie der zweitgrößten Metastase. **Fettgedruckte** Merkmale wurden für die weitere Analyse verwendet.

Zunächst erfolgte eine Relevanzprüfung aller vorhandenen Datenvariablen im Kontext der Fragestellungen dieser Arbeit. Als hierfür irrelevant wurden die Angaben zur Entnahme einer Biopsie und zur Durchführung weiterer bildgebender Untersuchungen neben der zur initialen Diagnosestellung von Hirnmetastasen herangezogenen MRT-Untersuchung erachtet. Auch der Seitenlokalisierung des Primärtumors und ggf. aufgetretenen Rezidiven wurde keine Bedeutung für die beabsichtigte Datenanalyse zugesprochen, weil sich die Angaben nicht auf Hirnmetastasen, sondern auf den Primarius bezogen bzw. im Fall des Metastasenrezidivs die Lokalisation von ebenjenem nicht aufgeführt war. Da bei einer tumorbedingten Todesursache keine Differenzierung zwischen der Existenz des Primärtumors und der Hirnmetastasen stattfand, wurde auch dieser Aspekt im Weiteren nicht berücksichtigt. Darüber hinaus wurden die Datenvariablen anhand ihrer Ausprägungen auf ihre Eignung für die Datenanalyse überprüft. Die dichotome Frage zur Einblutung in die Hauptmetastase war in lediglich einem Fall mit „ja“, in allen anderen Fällen mit „nein“ beantwortet worden, sodass der Einbezug dieser Variable in die Analyse nicht sinnvoll erschien. Ebenfalls nicht eingeschlossen wurden die Kommentare zu Zusatzmetastasen, da hierfür bei keinem der in die Studien eingebundenen Patienten einer vorhanden war.

Im Anschluss daran wurden die vorhandenen Daten auf Plausibilität und Vollständigkeit überprüft. Bei insgesamt sechs Patienten entsprach die Zielläsion nicht der Hauptmetastase, sondern einer Zusatzmetastase. Da bei diesen das Ausmaß des Ödems und das Vorhandensein einer Nekrose nicht in analoger Weise dokumentiert war, wie bei den als Hauptmetastasen deklarierten Läsionen, waren bei diesen Patienten für die beiden genannten Variablen keine Werte vorhanden. Darüber hinaus fehlten bei zwei der sechs Patienten auch Angaben zur Größe der Zielläsion und bei einem weiteren Patienten stellte sich das Datum der Diagnose des Primärtumors als fehlend heraus. Außerdem wurde aufgrund der zwischen den Angaben zur Art des Primärtumors und den Diagnosen der Tumorerkrankung nach ICD-10 bestehenden Redundanzen jene beiden Variablen zu einer die Lokalisation des für die Hirnmetastasen als ursächlich angesehenen Primärtumors beschreibenden Variable zusammengefasst. Die somit für die Datenanalyse vorhergesehen Daten wurden in eine gemeinsame, mittels des Programms *Microsoft® Excel®* (Version 2107) erstellte Datenbank übertragen. Daran anschließend wurden anhand der Datumsangaben für die Diagnose des Primärtumors und der cerebralen Metastasierung, sowie mittels des

Geburts- und Todesdatums bzw. Datums des letzten Follow-up für bei Ende des Beobachtungszeitraums noch lebende Personen das Alter des jeweiligen Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung sowie die Überlebenszeit ab der Diagnose der Tumorerkrankung und ab der Feststellung von Hirnmetastasen errechnet. Diese Alters- und Überlebenszeitangaben wurden im Weiteren anstelle der Datumsangaben verwendet, sodass die statistische Analyse mittels der in *Tabelle 4* aufgelisteten Variablen erfolgte.

**Tabelle 4: Verwendete Variablen und deren mögliche Ausprägungen**

| <b>Merkmale</b>                           | <b>Ausprägungen</b>            |
|-------------------------------------------|--------------------------------|
| Gruppe nach MRT-Morphologie               | 1 (Ausbrecher)/2 (Halo)        |
| Geschlecht                                | männlich/weiblich              |
| Alter bei Diagnose des Primärtumors*      | [Jahre]                        |
| Alter bei Diagnose der Hirnmetastase      | [Jahre]                        |
| Überlebenszeit ab Primärtumor-Diagnose*   | [Monate]                       |
| Überlebenszeit ab Hirnmetastasen-Diagnose | [Monate]                       |
| Lebend bei Beobachtungsende               | ja/nein                        |
| Lokalisation des Primärtumors*            | <i>insgesamt 12 Kategorien</i> |
| Größe der Zielläsion                      | [mm]                           |
| Ödemausmaß der Zielläsion                 | wenig/viel                     |
| Nekrose in der Zielläsion                 | ja/nein                        |
| Anzahl an Metastasen                      | [Anzahl]                       |

*\*Bei mehreren zugrundeliegenden Krebserkrankungen entspricht der Primärtumor dem Tumor, der für die cerebrale Metastasierung als ursächlich angenommen wurde; In der Spalte Ausprägungen sind für metrische Variablen die Einheiten, für binäre Variablen die beiden möglichen Kategorien angegeben.*

Bei der abschließend durchgeführten Überprüfung der Angaben zum Primärtumor stellte sich bei einem Patienten aus Gruppe 2 ein Plasmozytom als zugrundeliegende Tumorerkrankung heraus, wodurch das Einschlusskriterium bezüglich der Art des Primärtumors als nicht erfüllt galt und der betreffende Patient folglich für die nachfolgende statistische Analyse nicht berücksichtigt wurde. Dementsprechend standen schließlich insgesamt 27 Patienten aus Gruppe 1 und 32 Patienten aus Gruppe 2 für die Auswertung zur Verfügung. Der Selektionsprozess von den initial in die beiden Studiengruppen eingeschlossenen Personen bis hin zu den final bei der statistischen Analyse berücksichtigten Patienten ist zusammenfassend in untenstehender *Tabelle 5* dargestellt.

**Tabelle 5: Selektionsprozess für den Einschluss der Patienten in die statistische Analyse**

| <b>Selektionsgründe</b>                                 | <b>Patientenanzahl:</b> | <b>Gruppe 1</b> | <b>Gruppe 2</b> |
|---------------------------------------------------------|-------------------------|-----------------|-----------------|
| Grundgesamtheit:                                        |                         | 282             |                 |
| Zuordnung zu Studiengruppen:                            |                         | 39              | 61              |
| Gruppenzuordnung uneindeutig:                           |                         |                 | -14             |
| MRT-Bildqualität unzureichend:                          |                         | -1              |                 |
| MRT-Sequenzen ungeeignet:                               |                         | -2              | -2              |
| Bilddarstellung im Segmentierungsprogramm mangelhaft:   |                         | -6              | -11             |
| Bilddarstellung im Kategorisierungsprogramm mangelhaft: |                         | -3              | -1              |
| Primärtumor unpassend:                                  |                         |                 | -1              |
| <b>Einschluss in die statistische Analyse:</b>          |                         | <b>27</b>       | <b>32</b>       |

### 3.6.2 Ziele der Datenanalyse

Die Zuordnung der Patienten zu zwei unterschiedlichen Gruppen anhand zweier verschiedener MRT-morphologischer Wachsmuster im Bereich des Metastasen/Umgebungsgewebe-Übergangs erfolgte vor dem Hintergrund einer möglichen prognostischen Relevanz der verschiedenen Wachsmuster. Daher wurden zunächst die vorhandenen klinisch-demographischen und radiologischen Merkmale auf eine signifikant unterschiedliche Verteilung zwischen den beiden Gruppen untersucht, um potenzielle mit den beiden verschiedenen Mustern assoziierte Faktoren erkennen zu können. Als nächstes erfolgte die Überprüfung des Einflusses sowohl der Gruppenzugehörigkeit als auch der beschriebenen Merkmale auf die Überlebenszeit der Patienten, um mögliche Faktoren von prognostischer Relevanz bezüglich des Überlebens von Patienten mit Hirnmetastasen identifizieren zu können.

Abschließend wurde der im Zuge der Infiltrationskartierungen ermittelte Grad an infiltrativen Wachstum auf eine etwaige Korrelation mit der Überlebenszeit der betreffenden Patienten untersucht.

### 3.6.3 Methodik der statistischen Analyse

Der deskriptive Datenvergleich zwischen den beiden Studiengruppen erfolgte für kategoriale Variablen anhand von absoluten und relativen Häufigkeiten, für metrische Variablen anhand von Median und Mittelwert als Maße der zentralen Tendenz sowie

Standardabweichung, Minimum und Maximum als Streuungsmaße. Für die Testung auf eine signifikant unterschiedliche Verteilung der Merkmale zwischen den beiden Gruppen wurde für binäre Variablen der  $\chi^2$ -Test nach Pearson bzw. bei Nichterfüllung seiner Bedingungen der Fisher's Exact-Test, für metrische Variablen der t-Test bzw. der Mann-Whitney-U-Test bei nicht normalverteilten Merkmalen eingesetzt, wobei hierfür die Überprüfung auf Normalverteilung der Variablen durch den Test nach Shapiro-Wilk erfolgte.

Der Einfluss kategorialer Variablen auf die Überlebenszeit ab der Diagnose cerebraler Metastasierung wurde mit der Kaplan-Meier-Methode untersucht und mittels des Log-Rank-Tests auf statistische Signifikanz überprüft. Für die Untersuchung der Bedeutung metrisch skalierten Merkmale bezüglich des Überlebens wurden diese Methoden ebenfalls angewandt, indem die analysierten metrischen Variablen hierzu jeweils zum einen anhand ihres Mittelwerts, zum anderen anhand ihres Medians in zwei Gruppen aufgeteilt und jeweils separat getestet wurden. Zusätzlich wurden bei den metrisch skalierten Merkmalen univariate Cox-Regressions-Analysen durchgeführt.

Ferner wurden zur statistischen Analyse im Rahmen einzelner Tests bei Bedarf kategoriale Merkmale mit mehr als zwei Ausprägungen in Dummy-Variablen transformiert sowie mehrere Kategorien zu einer zusammengefasst. Ebenso erfolgte bei entsprechender Notwendigkeit die Transformation von metrischen Variablen in kategoriale.

Die statistische Auswertung erfolgte dabei, basierend auf den Daten der erstellten Excel-Datenbank, mittels des Programms *IBM® SPSS® Statistics* (Version 25). Als statistisch signifikant wurden Ergebnisse mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p < 0,05$  gewertet.

## 4 Ergebnisse

In diesem Kapitel werden zunächst die Ergebnisse der KI-gestützten Infiltrationskartierung dargestellt. Darauf folgt eine statistische Analyse der Patienten beider Studiengruppen im Kontext der zur Verfügung stehenden Daten und abschließend eine Untersuchung der aus den Infiltrationskartierungen gewonnenen Ergebnissen auf statistisch signifikante Zusammenhänge mit den Überlebensdaten der Patienten.

### 4.1 Ergebnisse der KI-gestützten Infiltrationskartierung

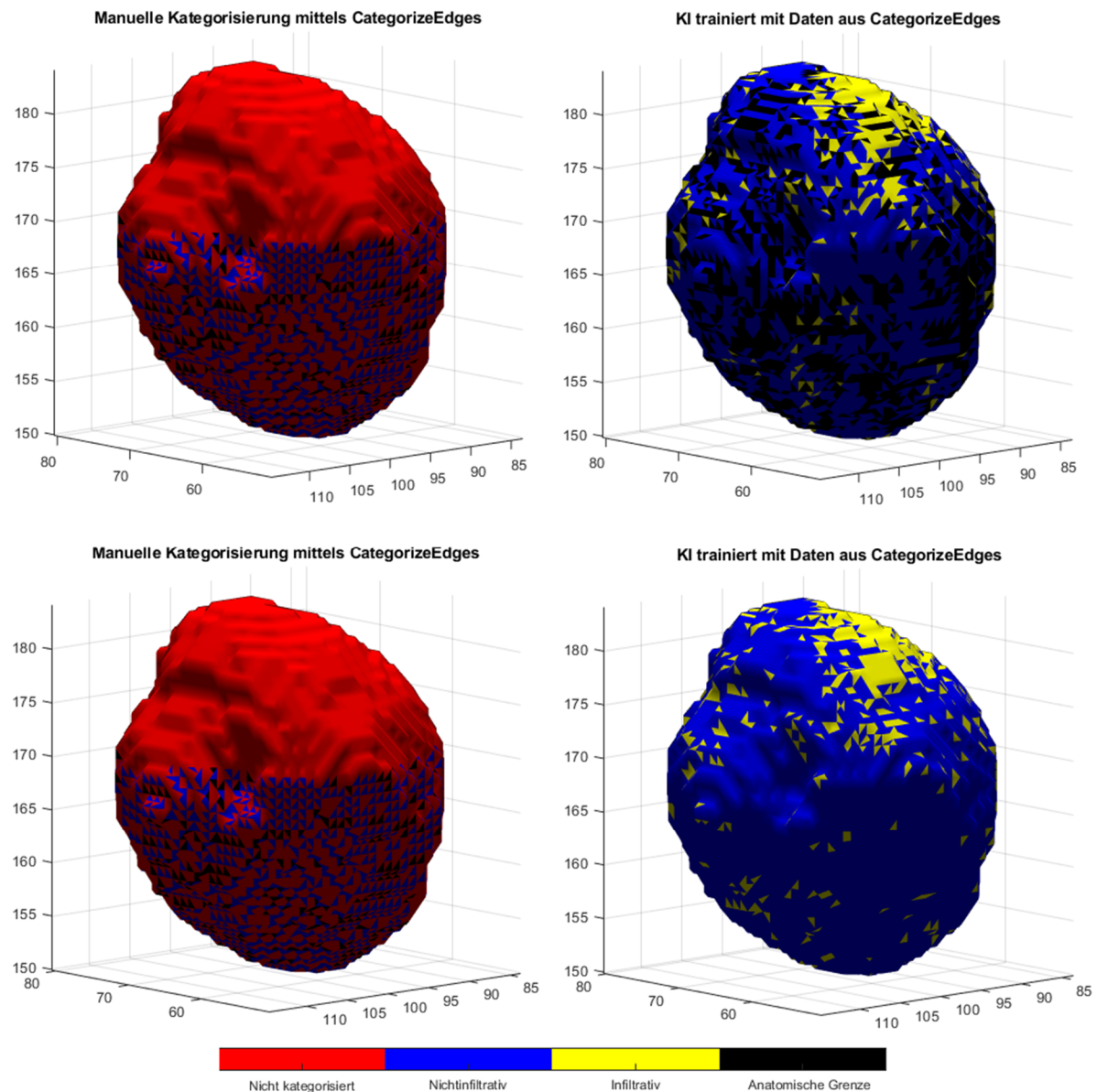
Als primäres Ergebnis der KI-gestützten Infiltrationskartierung erhielt man eine durch das KI-Modell erfolgte Zuweisung einer spezifischen Kategorie von Wachstumsmuster zu einem zu testenden Graustufenverlauf. Das Ergebnis wurde dabei durch Angabe des Anteils der durch das KI-Modell richtig zugewiesenen Kategorien an allen zugewiesenen Kategorien in Form von Kreuztabellen sowie einer prozentualen Trefferquote ausgegeben, wobei als Referenz hierfür die mittels der vorangegangenen manuellen Kategorisierung erhobene Zuordnung diente. So konnte sowohl für den Einzelvektor-Analyse-basierten als auch für den Voxel-Analyse-basierten Ansatz nach Training der KI mit den mittels des jeweiligen Ansatzes gewonnenen Trainingsdaten eine individuelle Trefferquote der beiden Ansätze ermittelt werden.

Zur Visualisierung der mittels des KI-Modells berechneten Wachstumsmuster-Verteilung am Hirnmetastasen/Parenchym-Übergang wurde anschließend gemäß der im vorherigen Kapitel erläuterten Schritte für beide Ansätze ein dreidimensionales Metastasen-Modell erzeugt, bei dem für jeden Ort an der Metastasen-Oberfläche eine ihm zugeordnete Infiltrationsmuster-Kategorie in Form einer für die jeweilige Kategorie spezifischen Farbe dargestellt wurde. Die Ergebnisse dieser KI-gestützten Infiltrationskartierung für beide verwendeten Kategorisierungsansätze sind in deskriptiver Form nachfolgend dargestellt. Eine detaillierte Beurteilung sowie ein wertender Vergleich der unterschiedlichen Ansätze findet im Anschluss daran im Kapitel 5 *Diskussion* statt.

#### 4.1.1 Einzelvektor-Analyse-basiertes Modell

Im Gegensatz zum Trainingsdatensatz der manuellen Kategorisierung nach dem Einzelvektor-Analyse-basierten Ansatz, der nur die Kategorisierung derjenigen in der z-Ebene liegenden Vektoren enthielt, welche vom Autor als eindeutig einer einzigen Kategorie zuordbar bewertet wurden, ermöglichte die daran anschließende KI-gestützte Infiltrationskartierung nun die Klassifikation aller auf der Metastasen-Oberfläche liegender Testpunkte, wodurch die Darstellung einer vollständig gelabelten Metastasen-Oberfläche im 3D-Modell realisiert werden konnte. Die neben den beiden Labeln *scharf* und *diffus* bestehende Kategorie *anatomische Grenze*, welche ursprünglich zur Vermeidung potenziell negativer Interferenzen mit dem Training des KI-Modells eingeführt worden war, erwies sich hierbei jedoch als Störfaktor hinsichtlich des KI-basierten Labelings: so ließ sich durch Nichtberücksichtigung dieser Kategorie und der ihr zugeordneten Vektoren beim Training der KI die Trefferquote des Modells deutlich erhöhen. Nach Erprobung verschiedener Classification Learner konnte schließlich bei alleiniger Vergabe der beiden Wachsmuster *scharf* und *diffus* als bestmöglicher Wert eine Trefferquote von 73% erzielt werden.

Bereits beim Blick auf das manuelle Kartierungsmodell nach erfolgter Kategorisierung mittels diesen Ansatzes wurde neben der in diesem Arbeitsschritt methodisch bedingten, noch deutlich lückenhaften Kategorisierung der Tumor-Oberfläche eine je nach betrachteter Metastase in unterschiedlich hohem Ausmaß heterogene Verteilung der manuell zugeordneten Label ersichtlich (siehe *Abbildung 21* sowie *Abbildung 27*). Diese fand sich so auch in den KI-basierten Infiltrationskartierungen wieder: Hier imponierte die untersuchte Oberfläche teils äußerst heterogen kategorisiert mit zahlreichen relativ kleinen Arealen unterschiedlicher Muster, wodurch speziell bei Metastasen mit höheren Anteilen sowohl infiltrativen als auch nicht infiltrativen Wachstums größere zusammenhängende Bereiche des jeweils gleichen Musters kaum abgrenzbar waren. Dieses Phänomen ließ sich insbesondere bei der Verwendung der drei ursprünglichen Wachsmuster-Kategorien beobachten und wird so etwa bei Betrachtung der beispielhaft dargestellten Metastase in *Abbildung 21* ersichtlich.



**Abbildung 21: Beispiel einer Metastase mit manueller Kategorisierung mittels CategorizeEdges und korrespondierender KI-Infiltrationskartierung mit drei versus mit zwei Kategorien**

Dargestellt ist die bereits in den vorangegangenen Arbeitsschritten als Beispiel aufgeführte Metastase. Linkerhand befindet sich jeweils das Resultat der manuellen Kategorisierung nach dem Einzelvektor-Analyse-basierten Ansatz, rechterhand das Resultat der darauf basierenden KI-gestützten Infiltrationskartierung, in der oberen Zeile bei Vergabe der drei Kategorien „scharf“, „diffus“ und „anatomische Grenze“, in der unteren Zeile bei Vergabe nur der beiden Kategorien „scharf“ und „infiltrativ“. Für die Kategorie „scharf“ wird hier analog dazu der Begriff „nicht-infiltrativ“ verwendet.

Anstelle von Vektoren sind dabei nun alle von ihnen repräsentierten Anteile des Oberflächengitters in einer der jeweiligen Kategorie entsprechenden Farbe hervorgehoben bzw. bei nicht erfolgter Kategorisierung rötlich markiert. Im Gegensatz zur manuellen Kategorisierung wurden durch die KI alle in der z-Ebene gelegenen Vektoren sowie auch alle nicht in der z-Ebene gelegenen Vektoren kategorisiert, wodurch eine vollständige Infiltrationskartierung der gesamten Oberfläche gewonnen wird.

Bei Beschränkung der zu vergebenden Label auf die beiden Kategorien *infiltrativ* versus *nicht-infiltrativ* konnte eine Reduktion der beschriebenen Heterogenität erreicht

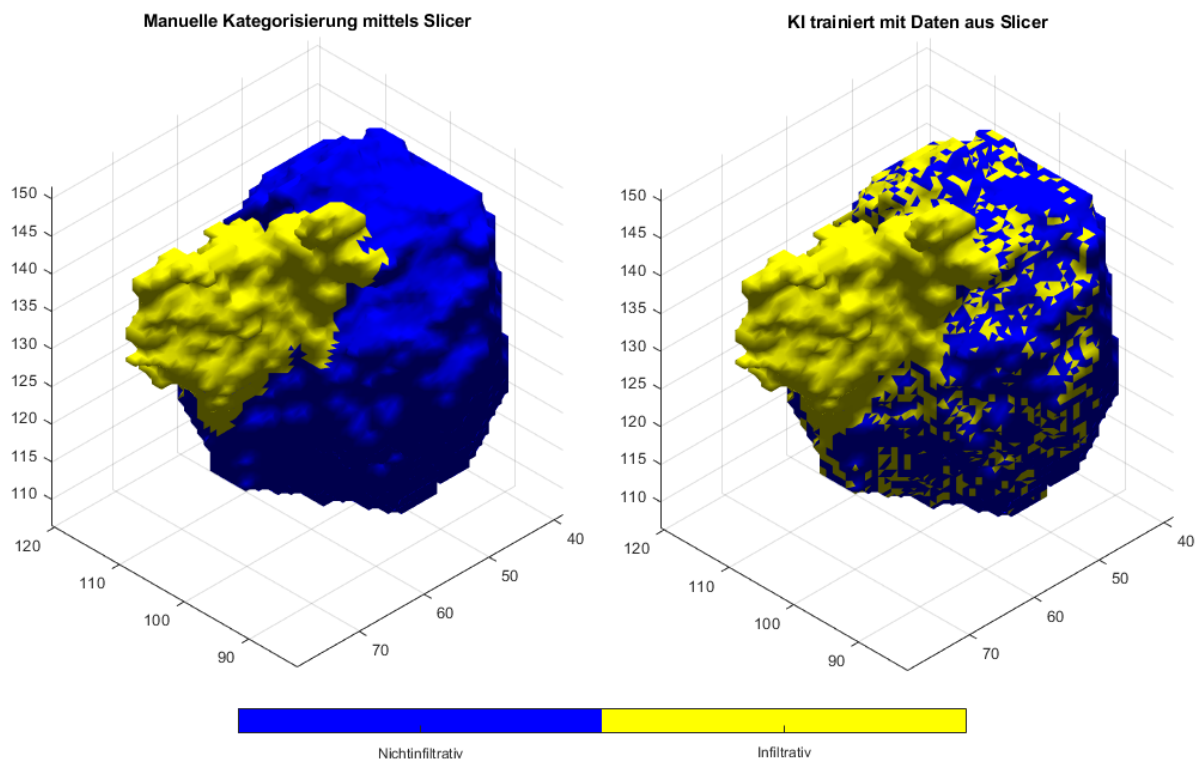
und im Falle von einer zu einem überwiegenden Anteil nur eine der möglichen Infiltrationsmuster exprimierenden Tumor-Oberflächen eine mit Blick auf das makroskopische Wachsmuster der Metastase im MRT-Bild näherungsweise zu erwartende Infiltrationskartierung erzielt werden. Gleichwohl traf dies nur für eine Minderheit der untersuchten Läsionen zu, in der Mehrheit der Fälle wich das mittels des KI-Modells erzeugte Resultat nach dem Einzelvektor-Analyse-basierten Ansatz signifikant von der zu erwartenden Realität ab (Näheres siehe Kapitel 5 *Diskussion*).

#### 4.1.2 Voxel-Analyse-basiertes Modell

Beim Voxel-Analyse-basierten Verfahren wurde bereits im Schritt der manuellen Kategorisierung allen Punkten an der Metastasen-Oberfläche eine der beiden Kategorien *infiltrativ* oder *nicht-infiltrativ* zugewiesen. Auch bei diesem Ansatz konnte unter Verwendung der hierbei generierten Trainingsdatensätze mittels des KI-Modells eine dreidimensionale, farblich kodierte Infiltrationskartierung der gesamten zu untersuchenden Hirnmetasten-Oberfläche erzielt werden, wobei bereits primär lediglich die beiden oben genannten Kategorien verwendet wurden. Nach Erprobung verschiedener Classification-Learner konnte bei diesem Modell eine bestmögliche Trefferquote von 92% erreicht werden.

Im Gegensatz zu ersterem Kategorisierungsansatz zeigte sich bei Betrachtung der aus der manuellen Kategorisierung nach der Voxel-Analyse-Methodik generierten Infiltrationsmodelle eine vollständig gelabelte Tumoroberfläche mit klar abgegrenzten und in sich homogenen Arealen der beiden unterschiedlichen Wachsmuster. Dies konnte in ähnlicher Form auch in den korrelierenden KI-basierten Kartierungen reproduziert werden: Unter dem Eindruck der hohen Trefferquote von über 90% offenbarte der graphische Vergleich zwischen den manuellen und den KI-basierten Infiltrationskartierungen eine weitgehende Übereinstimmung untereinander. So zeigte sich etwa bei der in *Abbildung 22* dargestellten, auch für die anderen untersuchten Metastasen im Allgemeinen als repräsentativ geltenden Beispielläsion ein zusammenhängendes Areal vom nicht-infiltrativen sowie ein weiteres derartiges Areal vom infiltrativen Wachsmuster. Letzteres wies dabei eine vollständig homogene Kategorisierung als infiltratives Muster auf und stimmte in seiner räumlichen

Ausdehnung nahezu deckungsgleich mit der manuellen Infiltrationskartierung überein, lediglich an der äußeren Seite seiner Grenzen differierte die Kategorie in geringem Ausmaß: Hier grenzten einzelne kleinräumige Areale infiltrativen Musters an, welche sich punktuell verstreut ebenso im gesamten als nicht-infiltrativ gekennzeichneten Anteil der Metastasen-Oberfläche finden ließen und dabei vor dem Hintergrund der nicht 100%-igen Trefferquote Ausdruck der daraus resultierenden Fehlerquote im Sinne von falsch als infiltrativ kategorisierten Oberflächenanteile waren.



**Abbildung 22: Beispiel einer Metastase mit manueller Kategorisierung mittels 3D-Slicer und korrespondierender KI-Infiltrationskartierung**

Linkerhand befindet sich das Resultat der manuellen Kategorisierung nach dem Voxel-Analyse basierten Ansatz mittels 3D-Slicer, rechterhand das Resultat der darauf basierenden KI-gestützten Infiltrationskartierung. Im Gegensatz zum Einzelvektor-Analyse-basierten Ansatz ergibt sich hier methodisch bedingt bereits nach dem Schritt der manuellen Kategorisierung eine vollständig gelabelte Metastase-Oberfläche. Es wurden hierbei lediglich die Kategorien „infiltrativ“ und „nicht infiltrativ“ (analog zur Kategorie „scharf“) vergeben. Die unvollständige Übereinstimmung beider Kartierungen beruht auf der nur annähernd idealen Trefferquote der KI von 92%.

## **4.2 Statistische Datenanalyse**

Im Folgenden wird zunächst eine deskriptive Analyse der vorhandenen klinischen und radiologischen Merkmale aller Patienten sowie ein Vergleich diesbezüglich zwischen den beiden Studiengruppen durchgeführt. Anschließend erfolgt eine Prüfung auf mögliche Korrelationen der einzelnen Merkmale mit der Überlebenszeit der Patienten. Die angegebenen Häufigkeiten, Verteilungsmaße und Wahrscheinlichkeiten für ein bestimmtes Merkmal beziehen sich dabei stets nur auf diejenigen Patienten, bei denen ein Wert für die jeweilige Variable vorhanden war. Die Anzahl der dabei angegebenen Nachkommastellen wurde in jedem Fall entsprechend dem für das Verständnis erforderlichen Umfang angepasst.

### **4.2.1 Deskription der Patientencharakteristika und Vergleich der beiden Studiengruppen**

Insgesamt wurden 59 Patienten in die Datenauswertung eingeschlossen, davon 30 Patienten (51%) männlichen sowie 29 Patienten (49%) weiblichen Geschlechts. Das mittlere Alter betrug bei der Diagnose der primären Tumorerkrankung 55 Jahre (Median 57 Jahre; min. 11 Jahre, max. 82 Jahre; Standardabweichung SD: 13 Jahre), zum Zeitpunkt der Feststellung einer oder mehrerer Hirnmetastasen 59 Jahre (Median: 58 Jahre; min. 12 Jahre, max. 83 Jahre; SD: 12 Jahre). Im Mittel lebten die betroffenen Personen ab der Diagnosestellung des Primärtumors noch 69 Monate (Median: 34 Monate; min. 0 Monate, max. 332 Monate; SD: 82 Monate), nach der Diagnose einer cerebralen Metastasierung noch 23 Monate (Median: 7 Monate; min. 0 Monate, max. 174 Monate; SD: 42 Monate). Insgesamt 4 Patienten (7%) waren am Ende des Beobachtungszeitraums (August 2021) noch am Leben.

Der für die Hirnmetastasen ursächliche Primärtumor befand sich am häufigsten, nämlich in 24 Fällen (41%) in der Lunge, gefolgt von einem malignen Melanom der Haut bei 13 Patienten (22%) und einem Tumor der Mamma in 8 Patienten (14%). An vierter und fünfter Stelle folgten kolorektale Karzinome und Nierenzellkarzinome in 4 Fällen (7%) bzw. 3 Fällen (5%). Bei den übrigen 7 Patienten (12%) wurde die cerebrale

Metastasierung auf jeweils einen Fall von Hypopharynx-, Prostata-, Ösophagus-, Harnblasen-, Oropharynx-, Schilddrüsen- und Hodenkarzinom zurückgeführt.

Die jeweilige charakterisierte Metastase der Patienten wies im Mittel einen größten Durchmesser von 27 mm (Median: 24 mm; min. 6 mm, max. 67 mm; SD: 13 mm) auf. In 12 Fällen (23%) zeigte sich die Ausdehnung des perifokalen Ödems kleiner als das Doppelte des Durchmessers der betreffenden Läsion, wohingegen bei 41 Hirnmetastasen (77%) das Ödem ein größeres Ausmaß aufwies. 35 Metastasen (66%) enthielten nekrotischen Anteile, 18 Metastasen (34%) nicht. Bei den Daten zur Gesamtzahl an Hirnmetastasen pro Patient wurde bei Personen mit fünf oder mit mehr als fünf Hirnmetastasen nicht zwischen diesen beiden Fällen unterschieden. Für diese Patienten – insgesamt drei an der Zahl – wurde bei der Datenauswertung eine Anzahl von fünf Metastasen angenommen, womit sich die Anzahl an Läsionen pro Patient im Mittel auf 1,76 Metastasen (Median: 1 Läsion; min 1 Läsion, max. 5 Läsionen; SD: 1,21 Läsionen) belief. Hinsichtlich der tatsächlichen Werte muss aus diesem Grund jedoch von etwas höheren Zahlen ausgegangen werden. Anhand ihres Musters in den T1-gewichteten, Kontrastmittel-gestützten MRT-Aufnahmen wurden 27 der in die Datenanalyse eingeschlossenen Patienten (46%) der Gruppe 1, 32 Patienten (54%) der Gruppe 2 zugeordnet. *Tabelle 6* gibt einen Überblick über alle beschriebenen Merkmale und deren Häufigkeiten bzw. Deskriptoren.

**Tabelle 6: Merkmale aller in die Analyse eingeschlossenen Patienten**

| Merkmale                                  | Absolute Häufigkeit | Relative Häufigkeit [%] | Mittelwert | Median | Standard-abweichung/SD | Minimum | Maximum |
|-------------------------------------------|---------------------|-------------------------|------------|--------|------------------------|---------|---------|
| Gesamtanzahl                              | 59                  | 100                     |            |        |                        |         |         |
| Geschlecht                                |                     |                         |            |        |                        |         |         |
| männlich                                  | 30                  | 51                      |            |        |                        |         |         |
| weiblich                                  | 29                  | 49                      |            |        |                        |         |         |
| Alter bei Primarius-Diagnose [Jahre]      |                     |                         | 55,36      | 56,50  | 13,17                  | 11      | 82      |
| Alter bei Hirnmetastasen-Diagnose [Jahre] |                     |                         | 58,98      | 58,00  | 12,01                  | 12      | 83      |
| Überlebenszeit ab Primarius [Monate]      |                     |                         | 68,69      | 34,00  | 82,78                  | 0       | 332     |
| Überlebenszeit ab Hirnmetastase [Monate]  |                     |                         | 23,71      | 7,00   | 42,30                  | 0       | 174     |

|                                          |    |    |       |       |       |   |    |
|------------------------------------------|----|----|-------|-------|-------|---|----|
| Lebend am Ende des Beobachtungszeitraums |    |    |       |       |       |   |    |
| nein                                     | 55 | 93 |       |       |       |   |    |
| ja                                       | 4  | 7  |       |       |       |   |    |
| Lokalisation des Primarius               |    |    |       |       |       |   |    |
| Lunge                                    | 24 | 41 |       |       |       |   |    |
| Haut (Malignes Melanom)                  | 13 | 22 |       |       |       |   |    |
| Mamma                                    | 8  | 14 |       |       |       |   |    |
| Darm                                     | 4  | 7  |       |       |       |   |    |
| Niere                                    | 3  | 5  |       |       |       |   |    |
| Sonstige*                                | 7  | 12 |       |       |       |   |    |
| Größe der Zielläsion [mm]                |    |    | 27,44 | 24,00 | 12,68 | 6 | 67 |
| Ödemausmaß der Zielläsion                |    |    |       |       |       |   |    |
| wenig                                    | 12 | 23 |       |       |       |   |    |
| viel                                     | 41 | 77 |       |       |       |   |    |
| Nekrose in der Zielläsion                |    |    |       |       |       |   |    |
| nein                                     | 18 | 34 |       |       |       |   |    |
| ja                                       | 35 | 66 |       |       |       |   |    |
| Anzahl an Hirnmetastasen**               |    |    | 1,76  | 1,00  | 1,21  | 1 | 5  |
| Studiengruppe                            |    |    |       |       |       |   |    |
| 1 (Ausbrecher)                           | 27 | 46 |       |       |       |   |    |
| 2 (Halo)                                 | 32 | 54 |       |       |       |   |    |

\*Unter Sonstige fallen alle folgenden, jeweils einmal vorhandenen Primärtumor-Lokalisationen: Hypopharynx, Prostata, Harnblase, Ösophagus, Oropharynx, Schilddrüse, Hoden

\*\*Bei Personen mit 5 oder mehr als 5 Hirnmetastasen wurde in beiden Fällen mit einer Anzahl von 5 Läsionen gerechnet

Hinsichtlich der demographischen Merkmale bestanden zwischen den Patienten beider Gruppen keine signifikanten Unterschiede (jeweils  $p > 0,05$ ). So waren in der 1. Gruppe 13 Patienten (48%) männlichen, 14 weiblichen Geschlechts (52%), verglichen mit 17 Männern (53%) und 15 Frauen (47%) in Gruppe 2. Der Mittelwert des Alters bei Diagnosestellung in Gruppe 1 betrug 57 Jahre (Median 56 Jahre; min. 31 Jahre, max. 73 Jahre; SD: 10 Jahre), in der 2. Gruppe 54 Jahre (Median 58 Jahre; min. 11 Jahre, max. 82 Jahre; SD: 15 Jahre). Die Patienten der Gruppe 1 waren bei der Diagnose einer Hirnmetastase im Mittel 60 Jahre (Median 57 Jahre; min. 47 Jahre, max. 76 Jahre; SD: 9 Jahre), die Patienten in der 2. Gruppe 58 Jahre (Median 59 Jahre; min. 12 Jahre, max. 83 Jahre; SD: 14 Jahre) alt.

Auch hinsichtlich der Lokalisation des Primärtumors ergaben sich beim Vergleich der beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede (jeweils  $p > 0,05$ ). In beiden Gruppen war ein Tumor der Lunge mit 13 Fällen (48%) in Gruppe 1 und 11 Fällen (34%) in Gruppe 2 am häufigsten ursächlich für eine cerebrale Metastasenbildung. Dem folgten

ein Malignes Melanom der Haut und Tumoren der Mamma bei jeweils 4 Patienten (je 15%) in Gruppe 1 und 9 Patienten (28%) bzw. 4 Patienten (13%) in Gruppe 2. Jeweils ein Fall (je 3,7%) eines kolorektalen, Nierenzell-, Hypopharynx-, Prostata-, Oropharynx- und Schilddrüsenkarzinoms in Gruppe 1 sowie drei kolorektale Karzinome (9%), zwei Nierenzellkarzinome (6%) und je ein Karzinom (je 3%) der Harnblase, des Ösophagus und des Hodens fanden sich als Primarius bei den Patienten der 2. Gruppe.

**Tabelle 7: Vergleich der kategorialen Merkmale zwischen beiden Gruppen**

| Merkmale                                 | Absolute Häufigkeiten |       | Relative Häufigkeiten [%] |       | p-Wert*      |
|------------------------------------------|-----------------------|-------|---------------------------|-------|--------------|
|                                          | Gr. 1                 | Gr. 2 | Gr. 1                     | Gr. 2 |              |
| <i>Studiengruppe (Gr.):</i>              |                       |       |                           |       |              |
| Gesamtanzahl                             | 27                    | 31    | 100                       | 100   |              |
| Geschlecht                               |                       |       |                           |       | 0,703        |
| männlich                                 | 13                    | 17    | 48                        | 53    |              |
| weiblich                                 | 14                    | 15    | 52                        | 47    |              |
| Lebend am Ende des Beobachtungszeitraums |                       |       |                           |       | 0,323        |
| nein                                     | 24                    | 31    | 89                        | 97    |              |
| ja                                       | 3                     | 1     | 11                        | 3     |              |
| Lokalisation des Primarius               |                       |       |                           |       |              |
| Lunge                                    | 13                    | 11    | 48                        | 34    | 0,283        |
| Haut (Malignes Melanom)                  | 4                     | 9     | 15                        | 28    | 0,219        |
| Mamma                                    | 4                     | 4     | 15                        | 13    | 1,000        |
| Darm                                     | 1                     | 3     | 4                         | 9     | 0,617        |
| Niere                                    | 1                     | 2     | 4                         | 6     | 1,000        |
| Sonstige**                               | 4                     | 3     | 15                        | 9     | 0,692        |
| Ödemausmaß der Zielläsion                |                       |       |                           |       | 0,823        |
| wenig                                    | 6                     | 6     | 24                        | 21    |              |
| viel                                     | 19                    | 22    | 76                        | 79    |              |
| Nekrose in der Zielläsion                |                       |       |                           |       | <b>0,043</b> |
| nein                                     | 5                     | 13    | 20                        | 46    |              |
| ja                                       | 20                    | 15    | 80                        | 54    |              |

\*signifikante Ergebnisse sind fettgedruckt

\*\*Unter Sonstige fallen folgende Primärtumor-Lokalisationen: in Gruppe 1 je einmal Hypopharynx, Prostata, Oropharynx, Schilddrüse; in Gruppe 2 je einmal Harnblase, Ösophagus, Hoden

Die Gesamtzahl an Hirnmetastasen pro Patient unterschied sich mit im Mittel 1,56 Läsionen (Median: 1 Läsion; min. 1 Läsion, max. 4 Läsionen; SD: 0,97 Läsionen) in Gruppe 1 und 1,94 Läsionen (Median: 1 Läsion; min. 1 Läsion, max. 5 Läsionen; SD: 1,37 Läsionen) in Gruppe 2 nicht signifikant ( $p=0,253$ ) zwischen den beiden Gruppen.

Allerdings befanden sich alle drei Patienten mit fünf oder mehr Hirnmetastasen in Gruppe 2, sodass aus oben genanntem Grund in letzterer Gruppen von höheren tatsächlichen Werten als die hier angegebenen ausgegangen werden muss. Ebenfalls keine signifikanten Unterschiede ( $p=0,823$ ) ergaben sich bei der Betrachtung des Ödem-Ausmaßes beider Gruppen. Dieses überstieg in beiden Gruppen bei jeweils sechs Patienten (24% bzw. 21%) den doppelten Durchmesser der Metastase nicht, in 19 Fällen (76%) der Gruppe 1 und 22 Fällen (79%) der Gruppe 2 hingegen schon.

Der Mittelwert des axialen Durchmessers der Zielläsionen der Gruppe 1 von 31 mm (Median: 30 mm; min. 10 mm, max. 67 mm; SD: 14 mm) stellte sich im Vergleich mit dem Mittelwert von 24 mm (Median: 22 mm; min. 6 mm, max. 56 mm; SD: 11 mm) der Gruppe 2 als signifikant ( $p=0,017$ ) größer heraus. Auch der Anteil an Zielläsionen mit nekrotischen Bereichen erwies sich mit 20 Patienten (80%) in Gruppe 1 gegenüber 15 Patienten (54%) in Gruppe 2 als signifikant ( $p=0,043$ ) höher.

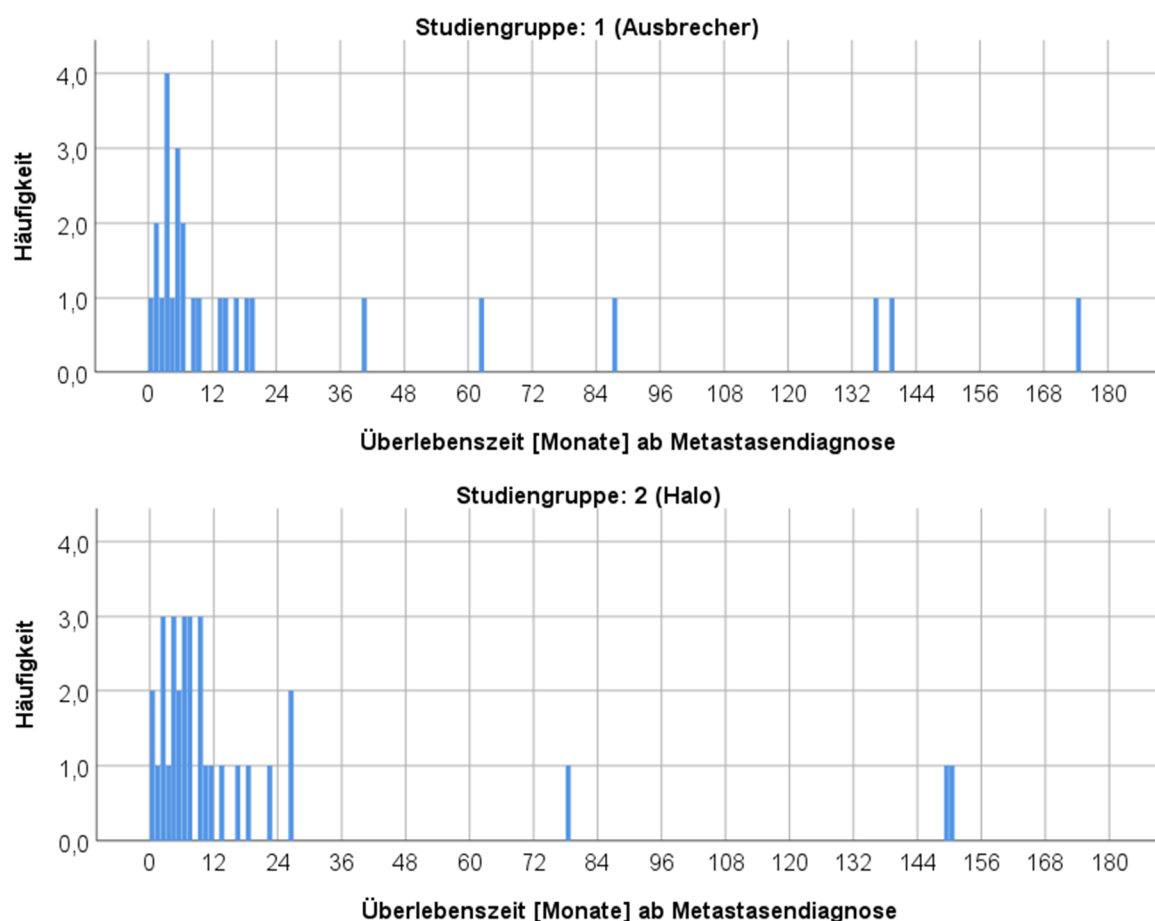
**Tabelle 8: Vergleich der metrischen Merkmale zwischen beiden Gruppen**

| Merkmale                                  | Mittelwert |       | Median |       | Standard-abweichung |       | Minimum |       | Maximum |       | p-Wert*      |
|-------------------------------------------|------------|-------|--------|-------|---------------------|-------|---------|-------|---------|-------|--------------|
|                                           | Gr. 1      | Gr. 2 | Gr. 1  | Gr. 2 | Gr. 1               | Gr. 2 | Gr. 1   | Gr. 2 | Gr. 1   | Gr. 2 |              |
| <i>Studiengruppe (Gr.):</i>               |            |       |        |       |                     |       |         |       |         |       |              |
| Alter bei Primarius-Diagnose [Jahre]      | 56,89      | 54,03 | 56,00  | 58,00 | 10,34               | 15,27 | 31      | 11    | 73      | 82    | 0,403        |
| Alter bei Hirnmetastasen-Diagnose [Jahre] | 60,33      | 57,84 | 57,00  | 59,00 | 8,53                | 14,35 | 47      | 12    | 76      | 83    | 0,558        |
| Überlebenszeit ab Primarius [Monate]      | 68,44      | 68,90 | 38,00  | 30,00 | 82,60               | 84,31 | 0       | 1     | 332     | 292   | 0,697        |
| Überlebenszeit ab Hirnmetastase [Monate]  | 28,96      | 19,28 | 6,00   | 7,00  | 48,08               | 36,94 | 0       | 0     | 174     | 150   | 0,831        |
| Größe der Zielläsion [mm]                 | 31,33      | 23,93 | 30,00  | 21,50 | 13,69               | 10,74 | 10      | 6     | 67      | 56    | <b>0,017</b> |
| Anzahl an Hirnmetastasen                  | 1,56       | 1,94  | 1,00   | 1,00  | 0,97                | 1,37  | 1       | 1     | 4       | 5     | 0,253        |

\*signifikante Ergebnisse sind fettgedruckt

Keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen konnten dagegen bezüglich des Überlebens der Patienten festgestellt werden. So waren am Ende des Beobachtungszeitraums der Studie noch drei Patienten (11%) der Gruppe 1 und ein Patient (3%) der Gruppe 2 am Leben ( $p=0,323$ ). Die Mittelwerte für die Überlebenszeit ab der Diagnose des Primärtumors von 68 Monaten (Median: 38 Monate; min. 0

Monate, max. 332 Monate; SD: 83 Monate) in Gruppe 1 und 69 Monaten (Median: 30 Monate; min. 1 Monat, max. 292 Monate; SD: 84 Monate) in Gruppe 2 erwiesen sich als nahezu gleich und damit nicht signifikant unterschiedlich ( $p=0,697$ ). Der Mittelwert der Überlebenszeit ab der Diagnose cerebraler Metastasen von 29 Monaten (Median: 6 Monate; min. 0 Monate, max. 174 Monate; SD: 48 Monate) in Gruppe 1 überstieg den Mittelwert von 19 Monaten (Median: 7 Monate; min. 0 Monate, max. 150 Monate; SD: 37 Monate) in Gruppe 2, dies jedoch auf einem ebenfalls nicht signifikanten Niveau ( $p=0,831$ ). Als auffällig erwiesen sich hierbei jedoch in beiden Gruppen eine große Standardabweichung und eine hohe Differenz zwischen den Mittelwerten und Medianen der Überlebenszeiten mit deutlich geringeren Werten letzterer im Vergleich zu ersterer. Offensichtlich wird dies bei der Betrachtung der in der nachfolgenden *Abbildung 23* dargestellten Histogramme. Eine Übersicht über alle vorausgehend erwähnten Werte finden sich in der voranstehenden *Tabelle 7* und *Tabelle 8*.

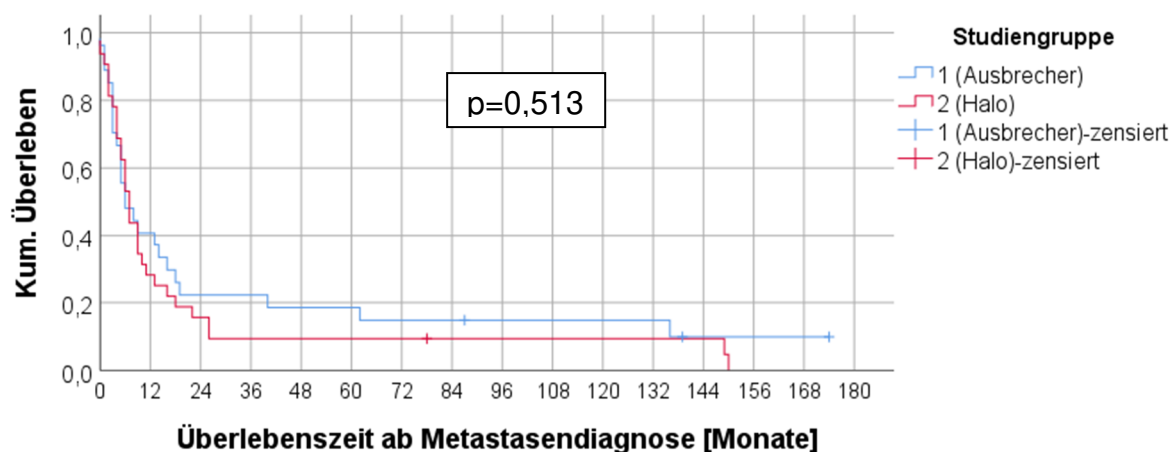


**Abbildung 23: Histogramme der Überlebenszeiten ab Metastasen-Diagnose in beiden Studiengruppen**

Aus den dargestellten Überlebenszeiten der Patienten in Gruppe 1 (oben) und 2 (unten) wird eine große Varianz des individuellen Überlebens ersichtlich, wobei ein Großteil der Patienten innerhalb der ersten 24 Monate nach Diagnose cerebraler Metastasen verstirbt, während ein kleiner Teil teils deutlich längere Überlebenszeiten aufweist.

#### 4.2.2 Analyse von Einflussfaktoren auf das Überleben

Zunächst erfolgte die Analyse kategorialer Variablen bezüglich ihres Einflusses auf die Überlebenszeit von Patienten ab der Diagnosestellung cerebraler Metastasierung nach der Kaplan-Meier-Methode und eine Signifikanz-Testung mittels des Log-Rank-Tests. Wie bereits beim vorangegangenen Vergleich der mittleren Überlebenszeiten der beiden Studiengruppen angedeutet, so zeigte sich der Einfluss der Gruppenzugehörigkeit eines Patienten und damit des MRT-morphologischen Musters der charakterisierten Metastase auf die Prognose mit einer medianen Überlebenszeit von 6 Monaten ab Diagnose cerebraler Metastasen in Gruppe 1 und 7 Monaten in Gruppe 2 als nicht signifikant ( $p=0,513$ ).

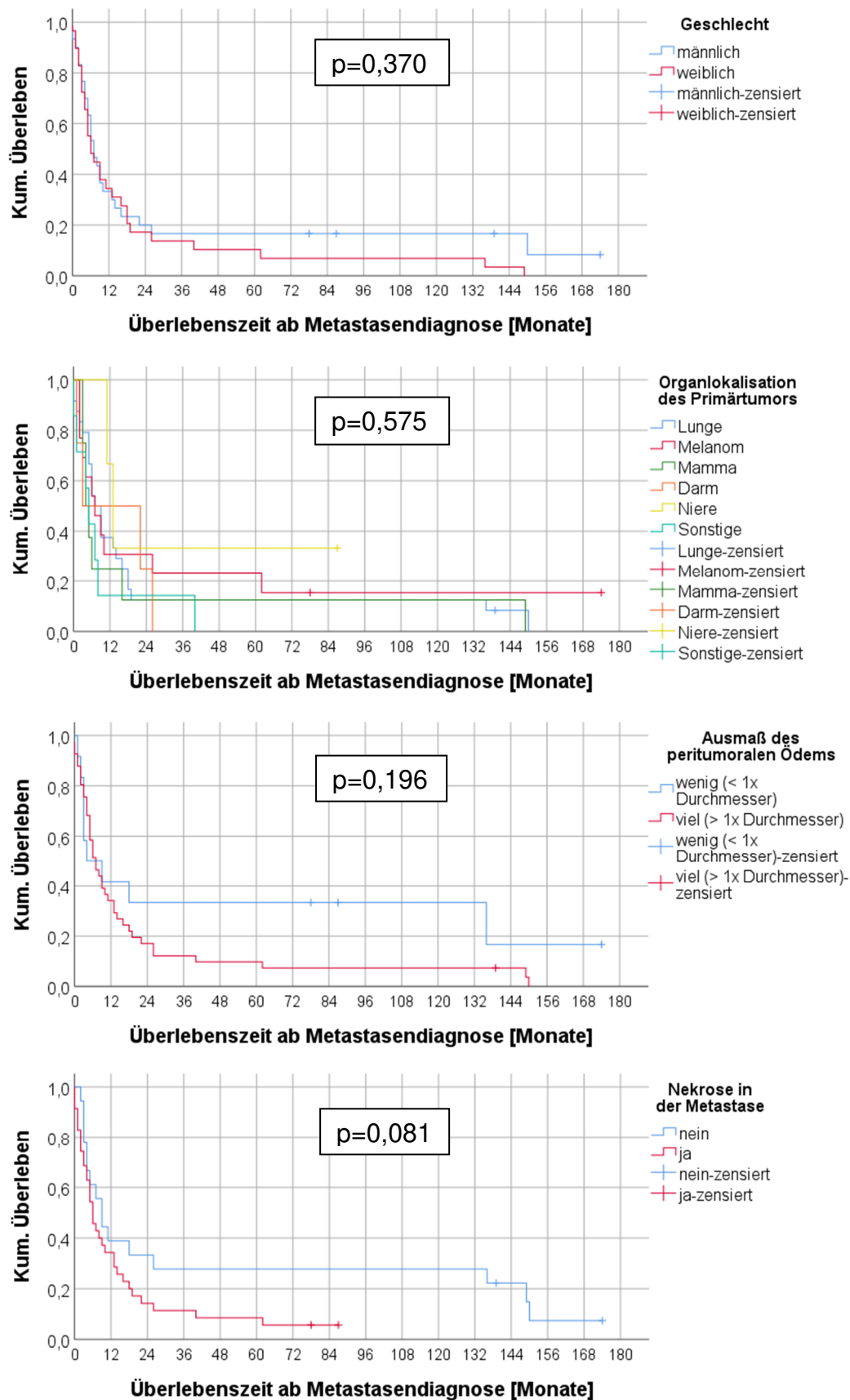


**Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven für den Zusammenhang von Gruppenzugehörigkeit und Überlebenszeit ab Diagnose cerebraler Metastasen**

Mit einem  $p$ -Wert von  $p=0,513$  ließ sich kein signifikanter Einfluss der anhand des MRT-morphologischen Wachsmusters erfolgten Gruppeneinteilung auf das Überleben nachweisen.

Ebenso konnte kein signifikanter ( $p=0,370$ ) Einfluss des Patientengeschlechts auf die Überlebenszeit festgestellt werden, welche bei Männern median 7 Monate und bei Frauen median 6 Monate betrug. Wenngleich sich abhängig von der Lokalisation des Primärtumors unterschiedliche mediane Überlebenszeiten mit je 7 Monaten für Tumoren der Lunge und Maligne Melanome der Haut, 4 Monaten für Mammakarzinome, 3 Monaten für kolorektale Karzinome, 13 Monaten für Nierenzellkarzinome und 5 Monaten für Karzinome anderer Lokalisationen ergaben, so erwies sich auch der Einfluss der Primarius-Lokalisation auf das Überleben als nicht signifikant ( $p=0,575$ ). Hinsichtlich des dichotomisiert angegebenen Ausmaßes des

peritumoralen Ödems unterschieden sich die Überlebenszeiten nicht signifikant ( $p=0,196$ ), wobei das mediane Überleben von 7 Monaten in der Gruppe von Patienten mit größerem Ödem das von 4 Monaten bei Patienten mit geringerem Ödemausmaß erkennbar übertraf. Kein statistisch signifikantes Niveau, aber einen Trend hin zur Signifikanz konnte der Einfluss des Vorhandenseins nekrotischer Anteile in der Zielläsion mit einem p-Wert von 0,081 erreichen. So wiesen Patienten mit einer Zielläsion ohne Nekrose ein medianes Überleben von 9 Monaten gegenüber von nur 6 Monaten bei Patienten mit nekrotischen Hirnmetastasen auf. Die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven zu den genannten Merkmalen sind in der *Abbildung 24* und *Abbildung 25* dargestellt.



**Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven für den Zusammenhang von Geschlecht, Primarius, Ödemausmaß und nekrotischen Anteilen und Überlebenszeit ab Diagnose cerebraler Metastasen**

*Für keine der dargestellten Variablen ließ sich ein signifikanter Einfluss auf das Überleben nachweisen.*

Im Rahmen der Cox-Regressions-Analyse der metrisch skalierten Variablen hinsichtlich ihres Einflusses auf die Überlebenszeit der Patienten ab der Diagnose cerebraler Metastasierung zeigte weder das Alter zum Zeitpunkt der Diagnose des Primärtumors noch zum Zeitpunkt der Diagnose von Hirnmetastasen mit einer Hazard Ratio (HR) von 1,001 (95%- KI: [0,982; 1,021]) bzw. 0,999 (95%- KI: [0,967; 1,022]), einen statistisch signifikanten ( $p=0,884$  bzw.  $p=0,899$ ) Einfluss auf das Sterberisiko. Gleiches galt für die Größe der Zielläsion mit einer HR von 0,999 (95%- KI: [0,980; 1,019];  $p=0,949$ ). Ein Trend hin zur Signifikanz ( $p=0,054$ ) erkennen ließ der Einfluss der Gesamtzahl an Hirnmetastasen im Sinne eines erhöhten Risikos mit zunehmender Anzahl an Läsionen mit einem HR von 1,249 (95%- KI: [0,996; 1,567]). Eine Übersicht über alle Daten hierzu findet sich in untenstehender *Tabelle 9*.

Auch eine separate Analyse des Überlebens nach der Kaplan-Meier-Methode inklusive einer Signifikanz-Testung mittels des Log-Rank-Tests ergab für die analysierten metrischen Variablen, die hierzu in zwei Gruppen, einmal anhand ihres Mittelwerts und einmal anhand ihres Medians, aufgeteilt wurden, keine signifikanten Ergebnisse (jeweils  $p>0,05$ ; Daten nicht dargestellt).

**Tabelle 9: Ergebnisse der univariaten Cox-Regressions-Analyse metrisch skaliertter Merkmale bezüglich ihres Einflusses auf die Überlebenszeit ab Diagnose cerebraler Metastasierung**

| Merkmale                             | Hazard Ratio (HR) | 95%-Konfidenzintervall |       | p-Wert |
|--------------------------------------|-------------------|------------------------|-------|--------|
|                                      |                   | unten                  | oben  |        |
| Alter bei Primärdiagnose [Jahre]     | 1,001             | 0,982                  | 1,021 | 0,884  |
| Alter bei Metastasendiagnose [Jahre] | 0,999             | 0,976                  | 1,022 | 0,899  |
| Größe der Zielläsion [mm]            | 0,999             | 0,980                  | 1,019 | 0,949  |
| Gesamtanzahl an Hirnmetastasen       | 1,249             | 0,996                  | 1,567 | 0,054  |

#### **4.2.3 Deskriptive Analyse der prozentualen Infiltrationskartierung und Prüfung des Einflusses des Infiltrationsgrades auf die Überlebenszeit**

Da bedingt durch die beschriebene Methodik des Einzelvektor-Analyse-basierten Ansatzes erst nach dem Schritt der daran anschließenden KI-gestützten Infiltrationsberechnung eine vollständige Infiltrationskartierung der untersuchten Metastasen vorlag und deren Ergebnisse nebst unzureichender Trefferquote mit der erwarteten biologischen Realität nicht vereinbare Resultate erbrachte (Genaueres

siehe anschließendes Kapitel 5 *Diskussion*), konnte keine valide Analyse dieser Daten erbracht werden. Daher werden nachfolgend lediglich die Ergebnisse des Voxel-Analyse-basierten Ansatzes dargestellt, für welchen zunächst eine deskriptive Beschreibung und im Anschluss daran eine lineare Regressionsanalyse bezüglich der Frage nach dem Einfluss des ermittelten Infiltrationsgrades von Hirnmetastasen auf die Überlebenszeit betroffener Patienten ausgeführt wurde. Hierzu wurden die Daten der manuellen Infiltrationskartierung nach dem Voxel-Analyse-basierten Ansatz herangezogen, da diese qua ihrer Funktion als Referenz für das Training des KI-Modells den Berechnungen von Letzterem in Anbetracht seiner unvollkommenen Trefferquote von 92% als überlegen zu erachtend waren.

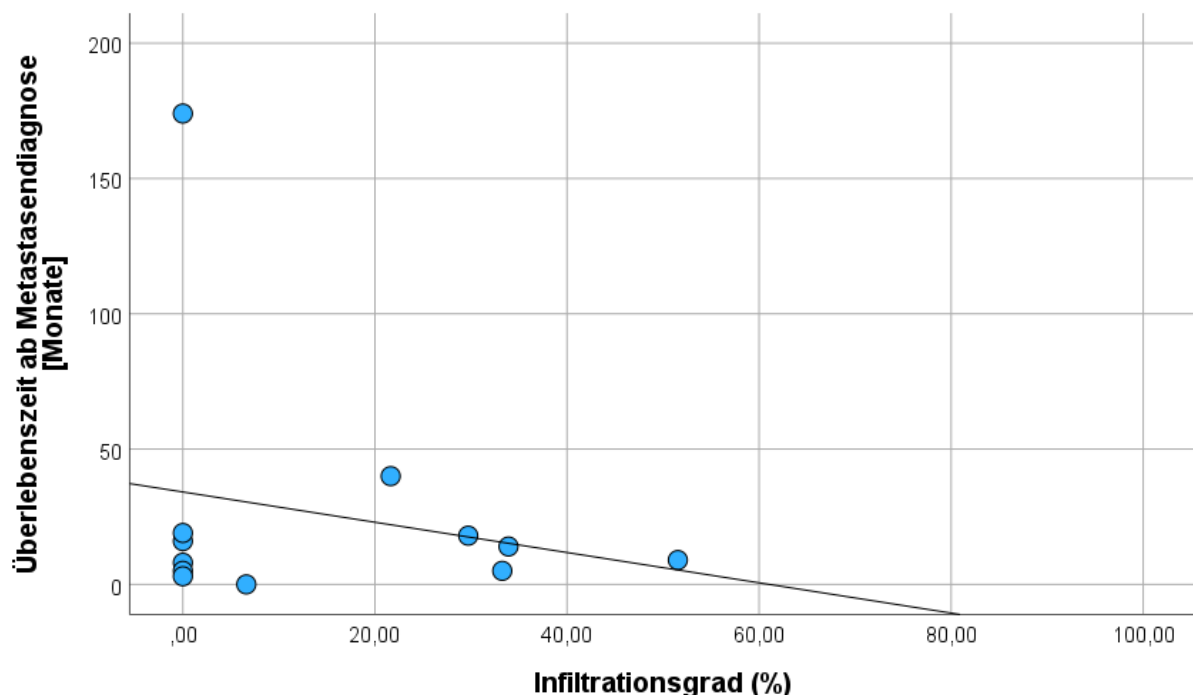
Eine manuelle Konsens-Kategorisierung nach dem Voxel-Analyse-basierten Ansatz stand für insgesamt 15 zufällig ausgewählte Metastasen der Gruppe 1 zur Verfügung. 12 dieser Metastasen stimmten mit dem finalen Studienkollektiv überein, welches in den vorangegangenen Schritten ebenso einer manuellen Kategorisierung nach dem Einzelvektor-Analyse-basierten Ansatz und einer statistischen Datenanalyse unterzogen worden war. Hierbei wiesen sechs der zwölf Metastasen (50%) ein partiell infiltratives Wachstum mit einem Infiltrationsgrad von 6,6% bis 51,5% auf. Über alle zwölf Metastasen hinweg war ein mittlerer Infiltrationsgrad von 14,7% mit einem Median von 3,3% zu verzeichnen, die mittlere Überlebenszeit ab Diagnose einer cerebralen Metastase betrug 26 Monate (Median: 12 Monate; min. 0 Monate; max. 174 Monate; SD: 48 Monate). Eine Übersicht über die individuellen Infiltrationsgrade und den Überlebenszeiten ist der *Tabelle 10* zu entnehmen.

**Tabelle 10: Infiltrationsgrad der jeweiligen Metastase basierend auf dem Voxel-Analyse-Ansatz und Überlebenszeit ab Hirnmetastasen-Diagnose**

| Patienten-Nr.<br>innerhalb Gruppe | Studien-<br>Gruppe | Infiltrationsgrad nach<br>Voxel-Analyse-Ansatz<br>[Prozent] | Überleben ab Diagnose<br>Hirnmetastase [Monate] |
|-----------------------------------|--------------------|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| 1                                 | 1                  | 29,7                                                        | 18                                              |
| 3                                 | 1                  | 0                                                           | 174                                             |
| 4                                 | 1                  | 0                                                           | 8                                               |
| 6                                 | 1                  | 0                                                           | 5                                               |
| 7                                 | 1                  | 0                                                           | 3                                               |
| 8                                 | 1                  | 51,5                                                        | 9                                               |
| 9                                 | 1                  | 0                                                           | 16                                              |
| 10                                | 1                  | 33,3                                                        | 5                                               |

|    |   |      |    |
|----|---|------|----|
| 20 | 1 | 21,6 | 40 |
| 21 | 1 | 6,6  | 0  |
| 25 | 1 | 0    | 19 |
| 26 | 1 | 33,9 | 14 |

Hinsichtlich der Überlebenszeit ab Diagnose cerebraler Metastasierung übertraf die Gruppe der Patienten ohne infiltratives Wachstum mit einem Mittelwert von 38 Monaten (Median: 12 Monate; min. 3 Monate; max. 174 Monate; SD 67 Monate) die der Patienten mit infiltrativ wachsenden Anteilen mit einem Mittelwert von 14 Monaten (Median: 12 Monate; min. 0 Monate; max. 40 Monate; SD 14 Monate) erheblich, allerdings erwies sich dieser Unterschied nicht als statistisch signifikant ( $p=0,428$ ). Die einfache lineare Regressionsanalyse deutete darüber hinaus einen negativen Einfluss des Infiltrationsgrades auf das Überleben der Patienten im Sinne einer abnehmenden Überlebenszeit ab Diagnose cerebraler Metastasen mit zunehmendem Infiltrationsgrad in Höhe von 0,56 Monaten je Prozent infiltrativ klassifizierter Tumoroberfläche an. Ein Nachweis auf statistisch signifikantem Niveau für diese Beobachtung konnte jedoch nicht erbracht werden ( $p=0,506$ ).



**Abbildung 26: Lineare Regressionsanalyse von Infiltrationsgrad der Hirnmetastase und Überlebenszeit ab Diagnose cerebraler Metastasierung**

Anhand der Regressionsgerade ist ein negativer Einfluss des Infiltrationsgrades auf die Überlebenszeit im Sinne einer Abnahme der Überlebenszeit mit zunehmenden Grad an Infiltration ersichtlich.

## **5 Diskussion**

In diesem Kapitel erfolgt zunächst die Bewertung der Ergebnisse der KI-gestützten Infiltrationskartierung als titelgebendes Hauptthema der vorliegenden Arbeit. Im Anschluss daran werden die Resultate der statistischen Analyse der vorhandenen Patientendaten im Vergleich zwischen den beiden Studiengruppen untereinander sowie hinsichtlich der in der wissenschaftlichen Literatur beschriebenen Daten interpretiert. Des Weiteren erfolgt eine Darstellung des aktuellen Wissensstands bezüglich der klinischen Relevanz des Wuchsmusters von Hirnmetastasen anhand der verfügbaren wissenschaftlichen Literatur. Hinsichtlich dieses Kontextes wird abschließend eine Beurteilung der Wertigkeit der im Rahmen dieser Arbeit gewonnenen Resultate und Erkenntnisse dargelegt.

### **5.1 Evaluation der KI-gestützten Infiltrationskartierung**

Bezugnehmend auf die im Ergebnisteil präsentierten Resultate der KI-basierten Infiltrationskartierung von Hirnmetastasen erfolgt nachstehend die Evaluation dieses im Rahmen der vorliegenden Arbeit erläuterten Verfahrens anhand einer vergleichenden Darstellung hinsichtlich der beiden hierfür verwendeten Kategorisierungsansätze sowie eine Beurteilung der Realisierbarkeit und Validität der Infiltrationskartierungen.

#### **5.1.1 Realisierbarkeit einer KI-gestützten Infiltrationskartierung im Rahmen der vorliegenden Arbeit**

Als wesentliches Ziel der vorliegenden Arbeit galt die Mitentwicklung und Evaluation eines KI-gestützten Verfahrens zur Charakterisierung des Infiltrationsmusters cerebraler Metastasen mittels MRT-Daten. Hierzu wurden im Rahmen dieser Arbeit gelabelte Datensätze für das Training eines solchen KI-Modells generiert, die dabei notwendigen Einzelschritte in ihrer jeweiligen Methodik erläutert und die resultierenden Ergebnisse evaluiert. Unter Berücksichtigung der vorangegangenen Darstellungen

konnte hierbei in dieser Studie nachgewiesen werden, dass mittels Auswahl entsprechender MRT-Daten, Segmentierung der zu untersuchenden Metastasen und manueller Kategorisierung der Metastasen-Oberfläche hinsichtlich verschiedener Wachsmuster eine darauf basierende KI-gestützte Infiltrationskartierung von Hirnmetastasen tatsächlich möglich war. Hierzu wurde zunächst aus den verfügbaren MRT-Daten jeweils eine Kontrastmittel-verstärkte, T1-gewichtete, dreidimensionale MP-RAGE Sequenz selektiert, anhand dieser eine Segmentierung der zu untersuchenden Metastasen mittels einer Kombination aus semiautomatisierter Segmentierung nach der *Region-Competition-Methode* und manueller Korrektursegmentierung vorgenommen, sowie dem Metastasen/Hirngewebe-Übergang manuell anhand der Beurteilung seiner bildmorphologischen Beschaffenheit eine der möglichen Infiltrationskategorien zugeteilt. Hieraus wurden für das Training der KI gelabelte Datensätze generiert, welche jeweils aus einem individuellen Signalintensitätsverlauf im Bereich des untersuchten Oberflächenareals und seiner ihm manuell zugeordneten Infiltrationskategorie bestanden. Das KI-Modell basierte auf der Verwendung von Nearest-Neighbour-Methoden als Classification Learner und wies jedem Punkt auf der zu kategorisierenden Oberfläche einer Metastase automatisch eine der beiden Kategorien *infiltratives* versus *nicht-infiltratives* Wachstum zu, wodurch abschließend anhand einer Kategorien-spezifischen Farbkodierung eine vollständige, dreidimensional darstellbare Infiltrationskartierung erzielt werden konnte.

Zusätzlich zum im Rahmen dieser Arbeit selbst ausgeführten Ansatz der Einzelvektor-Analyse im Schritt der manuellen Kategorisierung wurde zum Vergleich ein weiterer Ansatz zur Verfügung gestellt, bei dem die manuelle Kategorisierung, basierend auf den Segmentierungsmasken des ersten Ansatzes, nach dem Prinzip der Voxel-Analyse erfolgte. Neben der möglichst genauen Segmentierung einer Zielläsion zur für die nachfolgenden Schritte benötigten Definition der Metastasen-Oberfläche sowie der empirischen Erprobung verschiedener Classification Learner zur Erzielung einer bestmöglichen Trefferquote des KI-Modells stellte sich dabei die Methodik dieser manuellen Kategorisierung als entscheidender Faktor für das Erreichen valider Ergebnisse der Infiltrationskartierung dar: Obgleich mit beiden Ansätzen eine mittels des KI-Modells errechnete Infiltrationsmuster-Verteilung der zu testenden Metastasen

gewonnenen werden konnte, unterschieden sich die Ergebnisse der beiden Ansätze qualitativ bedeutend voneinander.

### **5.1.2 Unterschiede in der Methodik und den Ergebnissen beider untersuchten Kategorisierungsansätze**

Neben der im Vergleich deutlich geringeren Trefferquote von lediglich 73% imponierte bei den Ergebnissen der Infiltrationskartierung des ersten Ansatzes insbesondere die äußerst heterogene Kategorisierung der Metastasen-Oberfläche, bei welcher zahlreiche kleinflächige Areale infiltrativer bzw. nicht-infiltrativer Art in jeweils größeren Bereichen des entgegengesetzten Wachsmusters lagen. Dies steht im Widerspruch zur biologischen Realität, in welcher vornehmlich zusammenhängende Areale gleichen Wachsmusters – bei aber in seiner Ausdehnung durchaus variablem Ausmaß – mit im Falle infiltrativen Wachstums nur einer oder wenigen Stellen infiltrativer Ausläufer beobachtet werden können (82,83). In gleicher Weise suggeriert auch das untersuchte KM-Anreicherungsmuster von Hirnmetastasen bei ihrer Betrachtung als Ganzes präferenziell das Vorliegen größerer, hinsichtlich ihres Infiltrationsmuster in sich homogener Areale (s.u.).

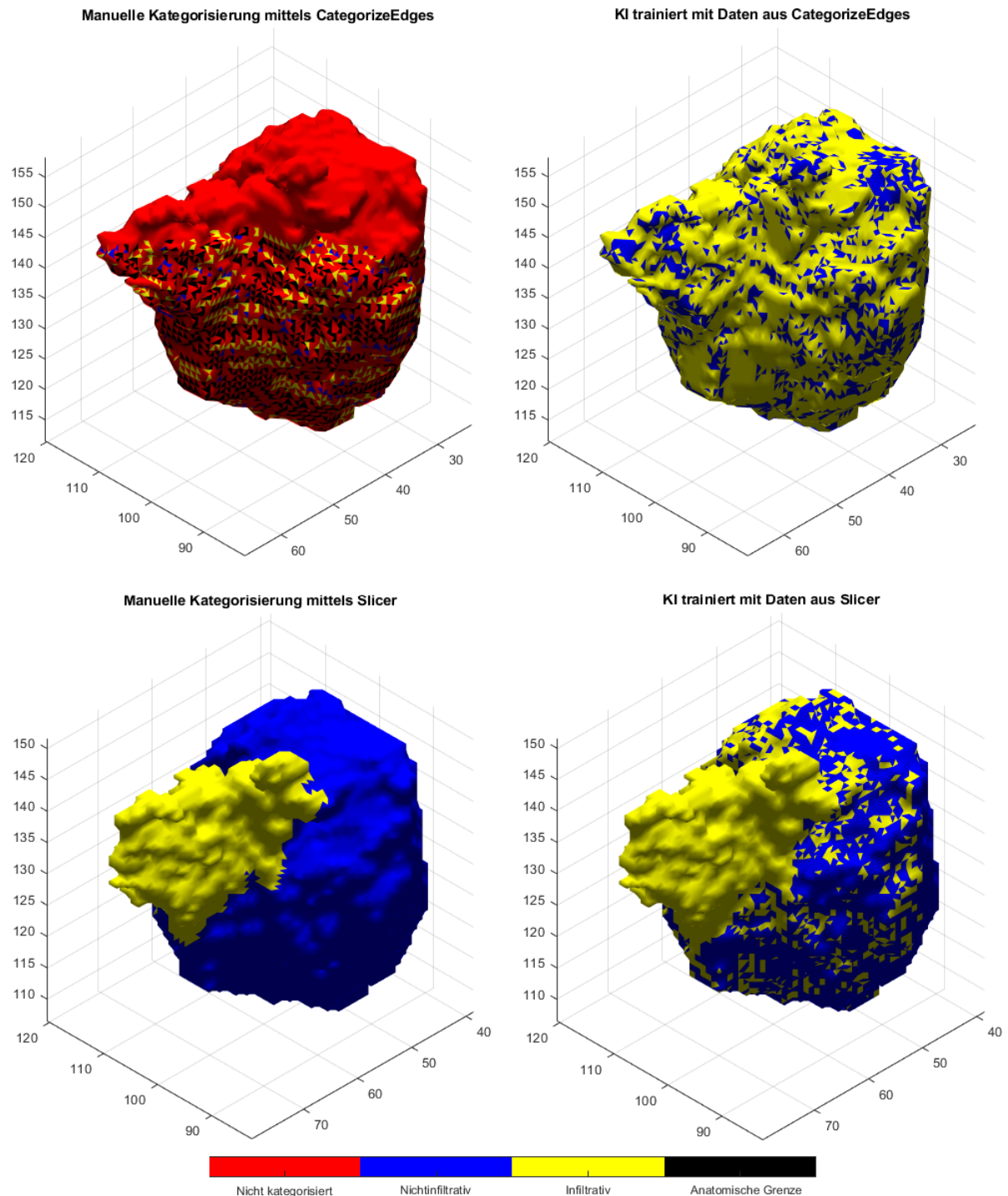
Die Ursache für diese nicht der Realität entsprechende Wachsmusterverteilung in den Infiltrationskartierungen des ersten Ansatzes konnte nach Evaluation aller durchgeführten Arbeitsabschnitte schließlich in der Methodik des nach dem Prinzip der Einzelvektor-Analyse vollzogenen manuellen Kategorisierungsschrittes identifiziert werden: Zur Entscheidung über die zugewiesene Kategorie eines jeden untersuchten Vektors wurde jeweils der in der unmittelbaren Umgebung des Vektors gelegene Graustufen-Verlauf des Metastasen/Umgebungsgewebe-Übergangs beurteilt. Diese streng punktuelle Bewertung des Graustufenverlaufs konnte jedoch insbesondere zur falschen Zuordnung der infiltrativen Kategorie zu tatsächlich in Bereichen mit scharfem Wachsmuster liegenden Vektoren führen, da diese, ausschließlich in der z-Ebene liegenden Vektoren, rein projektionsbedingt einen mit einem unscharfen und somit infiltrativen Wachsmuster vereinbaren Graustufenverlauf aufweisen konnten, wenn sie im Bereich relevant gekrümmter Bereiche der Metastasen-Oberfläche lagen. Ebenso ermöglichten dezente Inhomogenitäten innerhalb eines größeren, bezüglich seines

tatsächlichen Wachsmusters als homogen wachsend anzunehmenden Areals, fälschlicherweise eine vom vorherrschenden Muster abweichende Kategorien-Zuteilung auf Grundlage des punktuell vorliegenden Graustufenverlaufs, obwohl dessen Differieren beispielsweise lediglich etwaigen Unebenheiten in der Geometrie der Metastasen-Oberfläche geschuldet war. Eine Bewertung des am untersuchten Ort vorliegenden Wachsmusters im Kontext eines größeren zusammenhängenden Bereichs der Metastasen-Oberfläche war durch diese Verfahrensweise nicht gegeben, genau dies hätte jedoch zur korrekten Einschätzung des tatsächlich vorliegenden Infiltrationsmusters am Ort eines jeden beurteilten Vektors erfolgen müssen.

Stringent zu dieser beobachteten Problematik zeigte sich bei den Ergebnissen des Voxel-Analyse-basierten Ansatzes eine deutlich höhere Trefferquote des KI-Modells von 92% und eine wesentlich näher an der vermuteten Realität liegende Infiltrationskartierung, bei welcher fast ausschließlich großflächige, weitgehend homogene Areale der beiden möglichen Kategorien zur Darstellung kamen. Anders als im ersteren Ansatz erfolgte hier nämlich die Kategorienzuweisung nicht durch rein punktuelle Beurteilung des Graustufenbereichs im unmittelbaren Bereich eines Vektors. Stattdessen wurde zunächst die Metastase als Ganzes betrachtet und deren Oberfläche auf makroskopischer Ebenen hinsichtlich des Vorliegens zusammenhängender Areale infiltrativen Wachstums beurteilt, bevor alle in solchen großflächigen Bereichen liegenden Voxel als Areale infiltrativen Wachstums markiert wurden. Erst daran anschließend wurden die für die weiteren Schritte notwendigen Vektoren erzeugt und ihnen anhand der bereits erfolgten Definition infiltrativer und nicht infiltrativer Areale automatisch die entsprechende Kategorie zugewiesen. Hierdurch bestand ein deutlich geringeres Risiko für das Auftreten der beim ersten Ansatz beschriebenen fehlerhaften Kategorienzuweisungen.

So spiegelten sich die beiden verschiedenen Methodiken der manuellen Kategorisierung auch bei Betrachtung entsprechender dreidimensionaler Infiltrations-Modelle, wie beispielhaft dargestellt in *Abbildung 27*, wider: Während im Voxel-Analyse-basierten Modell schon nach dem Schritt der manuellen Kategorisierung eine vollständige Musterkategorisierung der gesamten Metastasen-Oberfläche vorlag, waren nach der manuellen Einzelvektor-Analyse nur alle in der z-Ebene liegenden, eindeutig einem spezifischen Label zuordbaren Vektoren klassifiziert; alle übrige Anteile des Oberflächengitters wiesen noch keine zugeteilte Kategorie auf. Bereits hier

wurde eine deutlich heterogene Verteilung der manuell zugeordneten Label ersichtlich, welche aufgrund der unvollständigen Kategorisierung mit daraus resultierendem optischem Effekt in gewisser Weise relativiert werden muss, gleichwohl jedoch etwa das Vorhandensein nur einzelner punktförmiger Areale infiltrativen oder nicht-infiltrativen Wachstums im Widerspruch zur beschriebenen Realität offenbarte. Darüber hinaus wurde neben den auch im zweiten Ansatz verwendeten Kategorien *infiltrativ* und *nicht-infiltrativ* bzw. analog hierzu *scharf* im ersten Ansatz auch die Kategorie *anatomische Grenze* vergeben. Wie bereits im Ergebnisteil erläutert, erwies sich die Nutzung letztgenannter Kategorie jedoch als negativer Faktor im Hinblick auf den intendierten Zweck eines optimalen Trainings der KI und wurde daher, sowie aufgrund der Tatsache, dass Metastasen auch im Bereich einer anatomischen Grenze ebenso ein entweder infiltratives oder nicht-infiltratives Wachstum aufweisen, zur KI-gestützten Errechnung der Infiltrationskartierungen nicht weiter verwendet – gerade dieses in einem anatomischen Grenzbereich zu treffende, schwierige manuelle Labeling konnte dadurch den hier potenziell treffenderen Berechnungen des KI-Modell überlassen werden.



**Abbildung 27: Vergleich einer Metastase mit manueller Kategorisierung mittels CategorizeEdges sowie mittels 3D-Slicer und jeweils korrespondierender KI-Infiltrationskartierung**

In der unteren Zeile ist das Ergebnis der manuellen Kategorisierung mittels 3D-Slicer der bereits aus dem Ergebnisteil bekannten Beispielmetastase linkerhand sowie der korrespondierenden KI-Infiltrationskartierung rechterhand dargestellt. Von der gleichen Metastase befindet sich zum Vergleich in der oberen Zeile das Ergebnis der manuellen Kategorisierung mittels CategorizeEdges und die dazugehörige KI-gestützte Infiltrationskartierung. Sowohl bezüglich der Methodik des manuellen Labelings als auch bezüglich der Ergebnisse der KI-basierten Infiltrationskartierungen werden hier deutliche Unterschiede zwischen beiden Ansätzen ersichtlich (Näheres siehe Text).

Beim Vergleich der auf den beiden unterschiedlichen Ansätzen basierenden, mittels des KI-Modells generierten Infiltrationskartierungen wurden ebenfalls erhebliche Unterschiede sichtbar. Neben den analog zu den manuellen Wachstumskartierungen auch hier sichtbaren und bereits im vorangehenden Kapitel ausführlich erläuterten Differenzen hinsichtlich der Homogenität der Wachstumsterverteilung ließen sich auch signifikante Abweichungen bezüglich der räumlichen Lokalisation und Ausdehnung der verschiedenen Muster feststellen. Diese stimmten in den Kartierungen des Voxel-Analyse-basierten Ansatzes nahezu vollständig mit der manuellen Referenzkategorisierung überein, es ließen sich lediglich einzelne als falsch zu wertende punktuelle Areale infiltrativen Wachstums in Bereichen nicht-infiltrativen Wachstums sowie an der Grenze zu großflächigen Regionen infiltrativen Wachstums feststellen. In den mittels des KI-Modells generierten Infiltrationskartierungen des ersten Ansatzes hingegen kamen bei der Mehrheit der untersuchten Metastasen – wie auch in der in *Abbildung 27* dargestellten Beispielläsion ersichtlich – klar abgrenzbare großflächige Areale eines spezifischen Wachstumsmusters zum einen kaum zur Darstellung, zum anderen unterschieden sich derartige andeutungsweise erkennbaren Bereiche in ihrer Lokalisation und Ausdehnung im direkten Vergleich mit den Kartierungen des zweiten Ansatzes substanziell von den dort als solche klar definierten Bereichen infiltrativen bzw. nicht-infiltrativen Wachstums.

### **5.1.3 Beurteilung der Ergebnisse beider Ansätze hinsichtlich wissenschaftlicher Gütekriterien**

Aus den unmittelbar vorangegangenen Ausführungen wird beim Einzelvektor-Analyse-basierten Ansatz ersichtlich, dass die von ihm abgeleiteten, mittels des KI-Modells errechneten Infiltrationskartierungen ein inkorrektes Ergebnis lieferten. Bereits im Schritt der manuellen Kategorisierung kam es methodisch bedingt zu einem gewissen Anteil an falsch zu einem Vektor zugewiesenen Kategorien, was in einem ebenso anteilig fehlerhaften Trainingsdatensatz für das KI-Modell resultierte, auf dessen Grundlage wiederum die berechneten Infiltrationsmuster einer Metastase einen gewissen Grundfehler hinsichtlich nicht korrekt gelabelter Oberflächen-Anteile

aufwiesen. Zudem konnte für das KI-Modell, vermutlich auch der aus genannten Gründen inkonsistenten Kategorienzuteilung geschuldet, eine bestmögliche Trefferquote von lediglich 73% erreicht werden mit der Folge einer gegenüber dem Grundfehler nochmaligen Zunahme der Fehlerquote. Schließlich ließ sich auch unabhängig von der Fehlerquote des Modells mit Blick auf die errechnete, in der dreidimensionalen Infiltrationskartierung visualisierte Muster-Verteilung der jeweiligen untersuchten Metastasen-Oberfläche ein der biologischen Realität nicht entsprechendes Ergebnis ableiten. Folglich stellte sich dieser Ansatz in der aktuellen Form als nicht korrekt verwertbar und die hiermit errechneten quantitativen Ergebnisse als nicht für eine weiterführende statistische Analyse geeignet dar.

Gegensätzlich hierzu sind die Ergebnisse des zweiten Ansatzes zu bewerten, bei welchem das KI-Modell mit den Daten der Voxel-Analyse-basierten manuellen Kategorisierung trainiert wurde. Durch dieses alternative, die potenziell fehlerbehaftete Methodik des ersten Ansatzes nicht beinhaltende Kategorisierungsverfahren konnte zunächst eine prinzipiell korrekte manuelle Kategorisierung und damit auch ein ebensolcher Trainingsdatensatz angenommen werden, auf dessen Grundlage das KI-Modell die entsprechenden Infiltrationskartierungen generierte. Die darin ermittelten Abweichungen von den als Referenz dienenden manuellen Infiltrationskartierungen stellten sich verglichen mit ersterem Ansatz als geringfügig dar und veränderten hierbei das in der Referenzkategorisierung ersichtliche Infiltrationsmuster weder in seiner Ausdehnung noch in der insgesamt zugeschriebenen Kategorie; es ließen sich lediglich kleinflächige bis punktförmige Aberranzen infiltrativen Musters nachweisen, welche als Ausdruck der im Vergleich deutlich besseren, aber noch nicht vollkommenen Trefferquote des KI-Modells in diesem Ansatz von 92% anzusehen waren. Unter Aussparung dieser – als solche jedoch auch erkennbaren – fehlerhaften Areale konnte eine realistische Abbildung des mutmaßlich tatsächlichen Infiltrationsmusters erreicht werden. Dementsprechend ließen sich die Ergebnisse dieses Ansatzes hinsichtlich des Ziels einer KI-gestützten Kartierung des Infiltrationsmusters von Hirnmetastasen mittels MRT-Daten als gleichermaßen geeignet und valide bewerten und folglich wurden die Resultate dieses Ansatzes zur oben ausgeführten statistischen Analyse verwendet.

## **5.2 Interpretation der Ergebnisse der statistischen Datenanalyse unter Einbezug der wissenschaftlichen Literatur**

Im Folgenden werden die Ergebnisse der statistischen Analyse der vorhandenen Patientenmerkmale und Überlebensdaten interpretiert. Hierzu werden signifikante Unterschiede sowohl zwischen den Studiengruppen untereinander als auch zwischen den Patienten dieser Studie und denen anderer, vergleichbarer wissenschaftlicher Studien untersucht, um hieraus einen möglichen Bias bezüglich der im Rahmen dieser Arbeit gewonnenen Erkenntnisse aufzudecken und die Repräsentativität der Ergebnisse im Hinblick auf Hirnmetastasen-Patienten im Allgemeinen beurteilen zu können. Zudem werden die gewonnenen Überlebensdaten in Beziehung zum Infiltrationsmuster von Hirnmetastasen gesetzt, um Aussagen über die eingangs aufgefasste und nachfolgend nochmals weiterführend diskutierte prognostische Relevanz des Wachsmusters zu erhalten.

### **5.2.1 Vergleich der klinischen und radiographischen Merkmale**

Neben der Größe der beiden Studiengruppen nach oben beschriebenem Selektionsprozess zum Einschluss in die statistische Datenanalyse – 27 Patienten in der ersten sowie 31 Patienten in der zweiten Gruppe – ließ sich auch für die initial verfügbaren klinisch-demographischen Grundvariablen zwischen beiden Studiengruppen eine weitgehende Übereinstimmung feststellen: So fand sich in beiden Gruppen ein etwa ausgeglichenes Geschlechterverhältnis sowie ein ähnliches Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose des Primärtumors und der cerebralen Metastasierung, nämlich im Mittel 57 Jahre und 60 Jahre in Gruppe 1 bzw. 54 Jahre und 58 Jahre in Gruppe 2. Der statistisch nicht signifikante Unterschied des Alters bei Diagnosestellung von 3 Jahren bzw. 4 Jahren kann dabei insbesondere auf einen sehr jungen Patienten in Gruppe 2 zurückgeführt werden. Dies spiegelte sich auch in der deutlich größeren Standardabweichung des Alters zum Zeitpunkt der Diagnosestellungen in letzterer Gruppe wider. Ebenso fanden sich bezüglich des vorliegenden Primärtumors für keine der beschriebenen Lokalisationen – Lunge, Mamma, Haut, Darm, Niere sowie die Gruppe der aufgrund ihrer geringen

Ausprägungshäufigkeiten als „Sonstige“ zusammengefasste Lokalisationen – signifikante Unterschiede zwischen beiden Studiengruppen.

Beim Vergleich der vorliegenden radiographischen Merkmale zeigten sich für das Ödem-Ausmaß und für die Anzahl an vorliegenden Hirnmetastasen pro Patient ebenfalls keine signifikanten Differenzen zwischen beiden Gruppen, wobei das Ergebnis für letzteres Merkmal insofern als eingeschränkt beurteilbar angesehen werden muss, als dass bei allen Patienten mit fünf oder mehr Hirnmetastasen lediglich eine Anzahl von fünf Läsionen angegeben war und als solche in die Statistik einbezogen wurde. Alle drei von diesem Fall betroffenen Patienten befanden sich in der zweiten Gruppe, weshalb der tatsächliche Mittelwert für die Anzahl an Hirnmetastasen in dieser Gruppe möglicherweise höher lag als hier angegeben, wenngleich ein dadurch potenziell statistisch signifikanter Unterschied in einem solchen Fall auf das Vorhandensein weniger Extremwerte anstelle eines generellen Mehrvorkommens in der Breite der Studiengruppe zurückzuführen wäre. Tatsächlich signifikant unterschiedlich hingegen stellte sich der mittlere Durchmesser der untersuchten Metastasen mit einem p-Wert von 0,017 dar. Dieser betrug 31 mm in Gruppe 1 verglichen mit lediglich 24 mm in Gruppe 2. Ebenso erwies sich der Anteil an Hirnmetastasen mit nekrotischen Anteilen in der ersten Gruppe mit 80% gegenüber 54% in der zweiten Gruppe als signifikant höher ( $p=0,043$ ).

Der Grund für diese Beobachtung kann auf das die Gruppenzugehörigkeit definierende MRT-morphologische Muster der betreffenden Metastasen zurückgeführt werden: So waren Metastasen der Gruppe 2 durch ein KM-Anreicherungsmuster mit „sehr wenig Nekrose“ (Seite 35, Tabelle 1) definiert, wohingegen Metastasen der Gruppe 1 in ihrer Gruppenzugehörigkeit nicht durch ein spezifisches – kleines – Ausmaß an Tumornekrose determiniert waren und folglich einen niedrigeren Anteil an Metastasen mit MRT-morphologischer Nekrose in der zweiten als in der ersten Gruppe kongruent hierzu erwartbar war. Inwiefern auch der beobachtete Größenunterschied der Metastasen beider Gruppen auf deren obligate MRT-morphologische Konfiguration in den jeweiligen Gruppen zurückzuführen ist, kann nicht mit letzter Sicherheit beurteilt werden – ein Zusammenhang erscheint auch hier möglich, da die gegebene Größe durch den längsten Durchmesser einer Läsion definiert war und dieser sich in der ersten Gruppe durch die für diese Gruppe namensgebenden „Ausbrecher“ im Sinne von scheinbar unscharf in das Hirngewebe übergehenden Ausläufern von

Tumoranteilen signifikant vergrößert haben könnte, verglichen mit den eher sphärisch ohne Ausläufer konfigurierten Metastasen der zweiten Gruppe.

Neben der festgestellten annähernden Entsprechung der beiden Studiengruppen untereinander hinsichtlich der vorhandenen Grundmerkmale – mit Ausnahme der beschriebenen radiographischen Unterschiede – ließ sich auch eine weitgehende Übereinstimmung des Studienkollektivs in den klinisch-demographischen Variablen mit den in der wissenschaftlichen Literatur erhobenen Daten von Hirnmetastasen-Patienten zeigen. So lag etwa das im bestehenden Studienkollektiv errechnete mediane Alter von 58 Jahren bei Diagnosestellung von Hirnmetastasen innerhalb der in epidemiologischen Studien ermittelten Werte von 57-63 Jahren (20). Der mediane Zeitraum von der Diagnose des Primärtumors bis zur Diagnose cerebraler Metastasen belief sich in einer vergleichbaren Studie auf 24 Monate (104) und war damit ähnlich zur im vorliegenden Studienkollektiv ermittelten Differenz zwischen medianem Alter bei Diagnosestellung des Primarius und bei Diagnose cerebraler Metastasierung von 18 Monaten. Das annähernd ausgeglichene Geschlechterverhältnis von 51% Männern und 49% Frauen ließ sich ebenso in großen Kohortenstudien über Hirnmetastasen feststellen. Beispielsweise betrug in zwei österreichischen Studien mit jeweils mehreren Tausend Patienten der Anteil an Männern und Frauen 50,5% und 45,5% (104) bzw. 50,4% und 49,6% (70). Darüber hinaus stimmte der Anteil der fünf häufigsten im vorliegenden Studienkollektiv eruierten Primärtumoren – Tumoren der Lunge in 41%, maligne Melanome der Haut in 22%, Tumoren der Mamma in 14%, des Darms in 7% und der Nieren in 5% der Fälle – mit den in epidemiologischen Studien ermittelten Häufigkeiten weitgehend überein, welche mit 35-50% für Lungentumoren, 13-30% für Mammakarzinome, 3-8% für kolorektale Karzinome sowie 2-6% für Nierentumoren angegeben werden (6).

Lediglich der Anteil an malignen Melanomen von 22% wich von der durchschnittlichen in der Literatur angegebenen Häufigkeit von 6-11% (6) nach oben hin ab. Ob dies auf die spezifische MRT-Morphologie der untersuchten Metastasen als Charakteristikum der jeweiligen Studiengruppe zurückzuführen ist und damit eine mögliche Korrelation der Häufigkeit einer „Ausbrecher“- bzw. „Halo“-Konfiguration mit den Hirnmetastasen von malignen Melanomen besteht, kann im Rahmen dieser Arbeit mangels Vergleichsdaten nicht beantwortet werden. Die Durchführung künftiger Studien zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen MRT-Morphologie von Hirnmetastasen

und zugrundeliegendem Primärtumor dürfte – auch im Hinblick auf die Aussagekraft solcher Muster im Kontext des CUP-Syndroms – von erheblichem wissenschaftlichem Interesse sein (siehe Kapitel 6 *Zusammenfassung und Ausblick*). Auch hinsichtlich der in der vorliegenden Studie errechneten medianen Anzahl an Hirnmetastasen bei Diagnosestellung von 1 ließ sich ein Unterschied im Vergleich zum in der wissenschaftlichen Literatur nachvollziehbaren Wert von 2 (70) feststellen. Diese Differenz relativiert sich jedoch mit Blick auf den nahe am Wert 2 gelegenen Mittelwert von 1,7 Metastasen. Bezüglich des angegebenen Ödem-Ausmaßes erwies sich ein Vergleich mit anderen wissenschaftlichen Studien aufgrund der unterschiedlichen Definitionen der Ausprägungen dieses Merkmals als nicht sinnvoll (87,99).

Zusammenfassend ergab der Vergleich der beiden Studiengruppen hinsichtlich ihrer klinisch-demographischen Grundvariablen keine signifikanten Unterschiede, diese fanden sich lediglich in den radiographischen Merkmalen des Metastasen-Durchmessers und des Vorhandenseins nekrotischer Tumoranteile, welche jedoch beide prinzipiell durch die die Gruppenzugehörigkeit definierende MRT-Morphologie der Läsionen erklärbar sein könnten. Folglich kann hiermit eine ausgewogene Verteilung der Studienpatienten auf die beiden Gruppen hinsichtlich der zur Verfügung stehenden Merkmale festgestellt werden. Die Betrachtung dieser Parameter im Kontext der Daten vergleichbarer wissenschaftlicher Studien zeigte darüber hinaus eine präzise Übereinstimmung der meisten Merkmale mit diesen. Daher können die im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Patienten – hinsichtlich der für die Analyse verfügbaren Merkmale – als repräsentative Stichprobe für Hirnmetastasen-Patienten im Allgemeinen und dem folgend eine gewisse Validität der im Rahmen dieser Arbeit erzielten Resultate diesbezüglich angenommen werden.

### **5.2.2 Interpretation der Überlebenszeitanalyse**

Bei der Analyse der Überlebenszeit ab Diagnosestellung cerebraler Metastasierung ergab sich zwischen beiden Studiengruppen formal kein statistisch signifikanter Unterschied. Das mittlere Überleben der Patienten in Gruppe 1 mit 29 Monaten übertraf das der Patienten in Gruppe 2 mit 19 Monaten, allerdings bestand mit Blick auf das mediane Überleben von 6 Monaten in der ersten und 7 Monaten in der zweiten

Gruppe kaum eine Differenz zwischen beiden. Die festgestellten Abweichungen der mittleren Überlebenszeit sowohl zwischen den beiden Gruppen untereinander als auch im Hinblick auf die medianen Überlebenszeiten lassen sich bei Betrachtung der individuellen Überlebenszeiten der Patienten, visualisiert in den Histogrammen der *Abbildung 23*, erklären: Neben der Mehrzahl an Patienten, deren absolute Überlebenszeit ab Hirnmetastasen-Diagnose nahe an den oben genannten Medianwerten von 6-7 Monaten lag, gab es in beiden Gruppen auch eine Minderheit an solchen Patienten, deren Überlebenszeit das mediane Überleben deutlich, teils um das Vielfache seines Wertes, überstieg. Dies resultierte in der beschriebenen Abweichung des Mittelwerts hin zu höheren Werten verglichen mit der medianen Überlebenszeit und spiegelte sich so auch in den Streuungsmaßen wider, welchen unter anderem eine Spannweite von 170 Monaten bzw. 154 Monaten für die Überlebenszeiten der Patienten in Gruppe 1 bzw. 2 zu entnehmen ist. Folglich lässt sich ein erheblicher interindividueller Unterschied der Überlebenszeit mit zahlreichen Patienten mit äußerst kurzer Überlebensdauer sowie einer kleineren Anzahl an Patienten mit deutlich längerem Überleben unterschiedlichen Ausmaßes feststellen. Die das mittlere Überleben der zweiten Gruppen um 10 Monate übertreffende mittlere Überlebenszeit der Patienten der ersten Gruppe ist dabei auf eine größere Anzahl an als „Langzeitüberlebende“ (105) zu bezeichnende Patienten in dieser Gruppe, definiert durch eine Überlebenszeit von mindestens 36 Monaten (105), zurückzuführen, nämlich insgesamt sechs Patienten verglichen mit drei in der zweiten Gruppe. Auch alle vier am Ende des Beobachtungszeitraums (August 2021) noch lebenden Patienten gehörten der Kategorie der Langzeitüberlebenden an. Von diesen Patienten befanden sich vier in der ersten sowie einer in der zweiten Gruppe, eine statistisch signifikant unterschiedliche Aufteilung konnte hierfür jedoch ebenso wenig wie für die bereits beschriebene mittlere Überlebenszeit festgestellt werden.

Die mediane Überlebenszeit von 7 Monaten über beide Studiengruppen hinweg stimmte mit der in der wissenschaftlichen Literatur für Patientenkollektive vergleichbarer Beobachtungszeiträume beschriebenen Überlebenszeit von 6-13 Monaten (69,70) überein. Ebenso konnten die festgestellten großen individuellen Unterschiede des Überlebens mit entsprechender Spannweite der Überlebenszeit in diesen Studien gleichermaßen beobachtet werden (69,70).

Als prognostische Marker mit signifikantem Einfluss auf das Überleben gelten im Allgemeinen das Patientenalter, der Performance-Status des Patienten, die Anzahl an Hirnmetastasen und das Vorhandensein bzw. Fehlen von extrakraniellen Metastasen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung (69,71–73). Ferner wurden je nach Art des Primärtumors spezifische molekulare Marker und histologische Subtypen als zusätzliche, relevante Merkmale identifiziert (69,73). Kongruent zu diesen Erkenntnissen konnte im vorliegenden Studienkollektiv bei der Untersuchung des Einflusses der vorhandenen Merkmale auf das Überleben der Patienten ein Trend hin zu statistischer Signifikanz mit einem grenzwertigen p-Wert von 0,054 für die Anzahl an Hirnmetastasen im Sinne einer niedrigeren Überlebenswahrscheinlichkeit mit zunehmender Anzahl an Hirnmetastasen aufgezeigt werden. Ebenso konnte prinzipiell eine gewisse Abhängigkeit der medianen Überlebenszeit von der Lokalisation des Primärtumors beobachtet werden – so betrug diese je 7 Monate für Tumoren der Lunge und Maligne Melanome der Haut, 4 Monate für Mammakarzinome, 3 Monate für kolorektale Karzinome, 13 Monate für Nierenzellkarzinome und 5 Monate für Tumoren anderer Lokalisationen – ein statistisch signifikantes Niveau dieser Unterschiede konnte jedoch nicht festgestellt werden.

Hinsichtlich der weiteren auf eine potenzielle Korrelation mit dem Überleben untersuchten Merkmale nebst Studiengruppen-Zugehörigkeit – Geschlecht, Alter bei Primarius-Diagnose, Alter bei Hirnmetastasen-Diagnose, Metastasen-Durchmesser, Ausmaß des peritumoralen Ödems und Vorhandensein nekrotischer Anteile – wurden keine signifikanten Ergebnisse nachgewiesen. Angesichts der bekannten prognostischen Relevanz des Alters bei Diagnosestellung steht dieses Resultat im Widerspruch zur wissenschaftlichen Literatur. Ein möglicher (mit)erklärender Faktor hierfür könnte die unterschiedliche zur statistischen Analyse herangezogene Methodik in den betreffenden Studien darstellen, da dieses Merkmal dort üblicherweise als eine ordinale Variable mit 10-Jahres-Bereichen dargeboten wird (69,70), in der vorliegenden Arbeit jedoch eine Korrelationsanalyse mit der ursprünglichen, metrischen Skalierung des Alters vorgenommen wurde.

### **5.2.3 Beurteilung der prognostischen Wertigkeit der verschiedenen MRT-morphologischen Wachsmuster**

Die in dieser Studie festgestellten, nicht signifikant unterschiedlichen medianen Überlebenszeiten der Patienten beider Studiengruppen trotz der verschiedenen MR-tomographischen Wachsmuster ihrer jeweiligen Hirnmetastasen scheinen die eingangs beschriebene Hypothese einer prognostischen Bedeutung des Wachsmusters von Hirnmetastasen im Sinne einer niedrigeren Überlebenswahrscheinlichkeit für Patienten mit infiltrativ wachsenden Läsionen zunächst nicht zu bestätigen in Anbetracht der Tatsache, dass alle Metastasen der Gruppe 1 per definitionem Anteile scheinbar infiltrativ wachsender Tumor-Ausläufer aufwiesen, während Metastasen der Gruppe 2 durch einen dicken ringförmigen Kontrastmittel-Saum definiert waren, für den kein infiltrativ wachsender Charakter angenommen wurde.

Dem gegenüberstehend kann das Ergebnis der Regressionsanalyse zwischen dem ermittelten prozentualen Infiltrationsgrad der untersuchten Hirnmetastasen und den Überlebenszeiten der betreffenden Patienten ab Diagnose cerebraler Metastasen diskutiert werden: Hier zeigte sich eine kürzere Überlebenszeit mit einem höheren Grad an infiltrativem Wachstum analog zu oben beschriebener Hypothese, allerdings auf einem statistisch nicht signifikantem Niveau. Dies ist nach Meinung des Autors weniger auf das Fehlen eines tatsächlichen Zusammenhangs zurückzuführen als auf die niedrige Anzahl an Läsionen, für die eine vollständige Infiltrationskartierung zur Analyse zur Verfügung stand. Diese belief sich nach Wegfall aller KI-gestützten Infiltrationskartierungen des Einzelvektor-Analyse-basierten Kategorisierungs-Ansatzes aufgrund seiner vorangehend erläuterten, fehlerbehafteten Methodik und der damit nicht gegebenen Eignung zur weiterführenden Analyse auf die lediglich zwölf zufällig ausgewählten Patienten des Studienkollektivs, für die zusätzlich eine Infiltrationskartierung nach dem Voxel-Analyse-basierten Ansatz gegeben war.

Bei genauerer Betrachtung können diese widersprüchlichen Ergebnisse jedoch als von lediglich scheinbarer Natur interpretiert werden. So ist den Ausführungen der Infiltrationsberechnungen zu entnehmen, dass einerseits alle hierfür untersuchten Patienten der „Halo“-Studiengruppe angehörten, andererseits aber die hierbei

untersuchten Metastasen entgegen dem erwarteten scharf abgegrenzten Wuchsmuster in dieser Gruppe in der Hälfte der Fälle tatsächlich ein MR-morphologisch infiltratives Wuchsmuster aufwiesen mit einem individuellen Infiltrationsgrad von 6,6-51,5%. Auch bei der Durchführung der manuellen Wuchsmuster-Kategorisierungen nach der Einzelvektor-Analyse wurde ersichtlich, dass sich auf der Oberfläche der Metastasen beider Studiengruppen sowohl Areale nicht-infiltrativen als auch infiltrativen Wachstums befanden. Somit ist die Annahme, dass sämtliche Metastasen der „Ausbrecher“-Gruppe ein infiltratives, Metastasen der „Halo“-Gruppe dagegen ein nicht-infiltratives Wachstum zeigen, nicht gegeben. Stattdessen sind ebenso Läsionen mit anteilig infiltrativem Wachstum in der zweiten Gruppe möglich, welche unter dem Aspekt der postulierten prognostischen Relevanz des Infiltrationsgrades je nach vorliegendem Ausmaß von ebenjenem entsprechende Auswirkungen hinsichtlich der Überlebenszeit bedingen können.

Infolgedessen ist zur Eruierung des vorliegenden Infiltrationsmusters in den hier untersuchten Patienten eine individuelle Analyse jeder einzelnen Metastase notwendig, eine Schlussfolgerung diesbezüglich auf Grundlage der makroskopischen MR-tomographischen Konfiguration und damit der in dieser Arbeit definierten Gruppenzugehörigkeit ist auf individueller Ebene nicht verallgemeinernd möglich. Folglich können anhand des Vergleichs der medianen Überlebenszeiten beider Studiengruppen keine validen Rückschlüsse auf eine mögliche prognostische Relevanz des Infiltrationsgrades gezogen werden, hierzu wäre eine Untersuchung der Überlebenszeiten der Patienten mit dem individuellen Infiltrationsgrad der jeweiligen Metastasen nötig – genau dies ist es, was mithilfe der im Rahmen dieser Arbeit evaluierten KI-gestützten Infiltrationskartierungen ermöglicht werden kann.

Zusammenfassend erscheint unter Berücksichtigung der gewonnenen Daten ein Zusammenhang zwischen Überlebenszeit und Infiltrationsgrad also durchaus möglich, wenngleich dies jedoch im Rahmen dieser Arbeit nicht auf statistisch signifikantem Niveau nachgewiesen werden konnte. Durch eine erneute Anwendung der beschriebenen Infiltrationskartierung auf eine größere Anzahl an Patienten ist jedoch die Erzielung eines solchen, signifikanten Ergebnisses denkbar. Ebenso erscheint die Analyse einer größeren Anzahl an Patienten anhand ihres MRT-morphologischen Wuchsmusters zur Glättung etwaiger vorhandener Interferenzen durch einzelne Läsionen mit dem für die jeweilige Gruppenzugehörigkeit im Allgemeinen erwarteten

Infiltrationsgrad abweichenden Ausmaß an infiltrativem Wachstum zur validen Beurteilung der prognostischen Wertigkeit der verschiedenen MRT-morphologischen Muster notwendig.

### **5.3 Relevanz des Wachsmusters von Hirnmetastasen**

Entgegen der lange verbreiteten Annahme eines in der Regel scharf gegen das umliegende Hirngewebe abgegrenzten Wachstums von Hirnmetastasen konnten ab Beginn des 21. Jahrhunderts erste Studien das infiltrative Wachstum von Hirnmetastasen in das peritumorale Gewebe hinein nachweisen (17,77–85,87–89). Der Anteil der Metastasen mit an mindestens einer beliebigen Stelle der Tumoroberfläche nachgewiesenem infiltrativen Wachstum an allen untersuchten Metastasen lag in den meisten dieser Studie bei etwa 50-70% (17,82,83,85,87). Darüber hinaus wurden in diesen Studien unterschiedliche Formen von Wachsmuster beschrieben, welche in der aktuellen Literatur unter dem Begriff des „macro metastasis/organ parenchyma interface (MMPI)“ (17,18) zu insgesamt neun Unterformen zusammengefasst und dabei jeweils ein infiltratives oder ein nicht-infiltratives Wachstum aufweisen (18). Vor diesem Hintergrund beschäftigten sich jüngste Studien mit dem Einfluss des Infiltrationsmusters von Hirnmetastasen etwa auf die Überlebenszeit betroffener Patienten sowie auf die Planung und Durchführung verschiedener Therapieverfahren. Nachfolgend wird dessen Bedeutung im Kontext der aktuellen wissenschaftlichen Literatur und unter Berücksichtigung der in dieser Arbeit gewonnenen Daten diskutiert.

#### **5.3.1 Prognostische Bedeutung**

Ein essentieller Bestandteil in der Planung des Therapiekonzepts für Patienten mit Hirnmetastasen stellt – wie eingangs bereits beschrieben – die individuelle Prognose eines Patienten dar. Auffällig bei der Betrachtung der Überlebenszeiten dieser Patienten sind die großen interindividuellen Unterschiede diesbezüglich. Zur bestmöglichen Einschätzung der jeweiligen Prognose werden daher klinische Scoring-

Systeme herangezogen, welche auf den bislang bekannten, im Vorangegangenen bereits erläuterten Parametern prognostischer Relevanz basieren. Auch beim Blick auf die in dieser Arbeit erhobenen Daten konnte eine erhebliche individuellen Varianz der Überlebenszeiten festgestellt werden. Als mögliche Erklärung dieser großen interindividuellen Unterschiede könnte dabei neben den bereits etablierten Merkmale prognostischer Relevanz das Vorliegen weiterer, bislang bei Hirnmetastasen nicht als solche identifizierter Faktoren in Erwägung gezogen werden – so ist bereits von Leber- und Lungenmetastasen bekannt, dass diese, ähnlich zu Hirnmetastasen, ebenfalls verschiedene Formen von Wuchsmuster aufweisen und dabei bestimmte Muster eine signifikante Korrelation mit der Prognose der betroffenen Patienten zeigen (90,91). Tatsächlich existieren auch für das Wuchsmuster von Hirnmetastasen Hinweise darauf, dass diese von prognostischer Bedeutung sind.

In ihrer Autopsiestudie aus dem Jahr 2013 untersuchten Berghoff et al. die verschiedenen Wuchsmuster von Hirnmetastasen und verglichen dabei erstmals die drei unterschiedlichen dabei entdeckten Muster – nicht infiltrierendes, Gefäßkooptierendes sowie diffus infiltrierendes Wachstum – mit dem medianen Überleben der Patienten (83). Signifikante Überlebensunterschiede zwischen den Patientengruppen mit unterschiedlichem Wuchsmuster konnten dabei nicht festgestellt werden, allerdings kann der Aussagekraft der Überlebenszeitanalyse in dieser Studie nur ein begrenzter Wert zugeschrieben werden aufgrund der sehr unterschiedlichen Behandlungsprotokolle der einzelnen Patienten, welche bekanntermaßen einen starken Einfluss auf die Prognose haben (48,83). In der zwei Jahre später erschienenen, prospektiv konzipierten Studie von Siam et al. gelang es dagegen erstmals, einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem Wuchsmuster von Hirnmetastasen und der Prognose der Patienten nachzuweisen: Nach histopathologischer Beurteilung des Wachsmusters von Biopsien aus dem peritumoralen Gewebe resezierter Metastasen von 35 Patienten konnte eine signifikant höhere 2-Jahres-Überlebensrate in der Kohorte der Patienten mit nicht-infiltrativem Metastasen-Wachstum verglichen mit der Kohorte infiltrativen Wachstums beobachtet werden (17). Des Weiteren fanden sich auch alle Langzeit-Überlebenden in erstgenannter Kohorte wieder, weshalb das Vorliegen des nicht-infiltrativen Wachsmusters als Hinweis für eine Assoziation mit einer günstigeren Prognose angesehen wurde (17).

In einer weiteren Studie, die das Überleben von Patienten mit dem Wuchsmuster von Hirnmetastasen mittels Biopsien aus der Resektionshöhle operativ entfernter Metastasen verglich, konnten die Ergebnisse von Siam et al. nicht bestätigt werden: Mercea et al. stellten in ihrer Studie aus dem Jahr 2021 keinen signifikanten Überlebensunterschied zwischen der Gruppe von Patienten ohne infiltrierend wachsenden Metastasen gegenüber der Patientengruppe mit infiltrativem Metastasen-Wachstum fest (89). Die Autoren der Studie relativierten ihre Ergebnisse jedoch aufgrund unterschiedlicher Umstände der Probengewinnung verglichen mit der Studie von Siam et al.: Während in letzterer die untersuchten Metastasen ausschließlich in nicht-eloquenten Arealen lokalisiert waren und im Mittel drei Proben pro Metastase aus dem peritumoralen Gewebe gewonnen werden konnten, erlaubte ein höherer Anteil an eloquent lokalisierten Metastasen in ihrer eigenen Studie lediglich die Entnahme von im Mittel einer Probe pro Metastase (89). Die Autoren der Studie selbst vermuteten eine heterogene Verteilung der Tumordinfiltration in das umliegende Gewebe und folglich ein schlichtes Übersehen infiltrativen Wachstums in den untersuchten Resektionshöhlen aufgrund der niedrigen mittleren Probenanzahl (89). Dies könnte auch eine mögliche Erklärung für den relativ niedrigen Anteil gefundener infiltrativ wachsender Metastasen von lediglich 31% sein, verglichen mit den Ergebnissen ähnlicher Studien (vgl. Kapitel 2.3.1 *Häufigkeit und Formen des Wuchsmusters von Hirnmetastasen*).

Zusammenfassend konnte die Studie von Siam et al. als methodisch hochwertigste der drei genannten Publikationen tatsächlich einen signifikanten Einfluss der verschiedenen Wuchsmuster auf das Überleben der Patienten zeigen. Obgleich die Autoren der beiden anderen Studien, zu einem gewissen Anteil offenbar methodisch bedingt, nicht zum gleichen Ergebnis in ihren Arbeiten gelangen konnten, so hielten auch sie eine prognostische Bedeutung des infiltrativen Wachstums von Hirnmetastasen für denkbar. Weitere Studien zu dieser Thematik wurden bis zum aktuellen Stand nicht veröffentlicht, sodass es, anders als etwa bei Leber- und Lungenmetastasen, zur prognostischen Bedeutung des Wuchsmusters bei Hirnmetastasen bislang kaum Evidenz gibt.

Auch in der hier vorliegenden Arbeit konnte die Frage nach einer möglichen Korrelation des Infiltrationsgrades von Hirnmetastasen mit der Überlebenszeit betreffender Patienten nicht eindeutig beantwortet werden. Wie bereits vorangehend ausgeführt,

erwies sich die Unterscheidung der untersuchten Metastasen anhand ihrer MRT-Morphologie in „Ausreißer“- versus „Halo“-förmig konfiguriert als nicht geeignet für eine generelle Klassifizierung dieser Läsionen als infiltrativ oder nicht-infiltrativ wachsend, viel mehr war hierfür eine individuelle Beurteilung jeder einzelnen untersuchten Metastase nötig. Folglich konnte aus dem hierbei festgestellten Ergebnis annähernd gleicher medianer Überlebenszeiten beider Studiengruppen keine Aussage zur tatsächlichen prognostischen Relevanz des Wachsmusters abgeleitet werden. Die Untersuchung der Überlebenszeit von Patienten im Hinblick auf den individuellen Infiltrationsgrades einer Metastase anhand ihrer Infiltrationskartierungen konnte eine negative Korrelation der Überlebenszeit mit steigendem Infiltrationsgrad zeigen, allerdings auf einem statistisch nicht signifikanten Niveau, welches jedoch möglicherweise lediglich der hinsichtlich statistisch signifikanter Aussagekraft deutlich zu niedrigen Fallzahl geschuldet war. Insofern bleibt die Frage nach einer signifikanten Korrelation des MR-morphologischen Infiltrationsgrades mit dem Überleben der Patienten zunächst offen – eine Anwendung des im Rahmen dieser Arbeit als hierfür geeignet bewerteten Ansatzes zur KI-gestützten Infiltrationskartierung auf eine größere Anzahl an Studienpatienten könnte künftig zu aussagekräftigeren Ergebnisse bezüglich dieser Hypothese führen.

### **5.3.2 Konsequenzen hinsichtlich bestehender Therapieoptionen**

Neben dem bislang nicht eindeutig bewertbaren Zusammenhang des Wachsmusters von Hirnmetastasen und der Überlebenszeit von Patienten rückt die Bedeutung des Infiltrationsmusters im Hinblick auf weitere klinische Fragestellungen zunehmend in den wissenschaftlichen Fokus. So betrachten aktuelle Studien vor dem Hintergrund der Entdeckung, dass ein hoher Anteil an Hirnmetastasen entgegen früheren Annahmen nicht nur scharf gegen das umliegende Gewebe abgegrenzt, sondern auch infiltrativ ins Hirnparenchym wächst, die Durchführungsweise bislang etablierter lokaler Therapieverfahren bei der Behandlung von Hirnmetastasen.

Bereits die Autoren der ersten Studien über infiltratives Wachstum humaner Hirnmetastasen merkten an, dass die Ausdehnung der Metastasen über ihre makroskopisch sichtbare Grenze hinaus in Form ins umliegende Gewebe

infiltrierender Tumorzellen Bedeutung für die Therapie von Hirnmetastasen mittels chirurgischer oder radiochirurgischer Eingriffe haben könnte, da diese beiden Methoden auf einer klaren Abgrenzung der Läsion basieren (81,82,84). Das dabei angestrebte Ziel, das Erreichen lokaler Kontrolle der Krebserkrankung am Ort des Sekundärtumors im Gehirn, kann nur durch eine vollständige operative Entfernung bzw. Bestrahlung des gesamten Volumens der Metastase erreicht werden, nicht resezierte bzw. nicht bestrahlte Tumorreste haben negativen Einfluss auf dieses Ziel (82). So wird angenommen, dass sich Lokalrezidive von Hirnmetastasen aus ins umliegende Gewebe infiltrierten Tumorzellen entwickeln, die nur mikroskopisch aufspürbar sind und folglich bei der operativen Resektion der Metastase nicht mit entfernt werden (94). Die signifikante Reduktion der Lokalrezidivrate in mittels adjuvanter WBRT behandelten Patienten nach erfolgter Metastasenresektion gegenüber der Vergleichsgruppe ohne adjuvanter Bestrahlung bekräftigt diese Hypothese, da durch die Bestrahlung des gesamten Gehirns potenziell nicht entfernte Tumorzellen als Ausgangspunkte etwaiger künftiger Lokalrezidive miterfasst und unschädlich gemacht werden können (82).

Vor diesem Hintergrund entwickelten Yoo et al. ein neuartiges Verfahren der operativen Hirnmetastasen-Entfernung, welches sie als „mikroskopische totale Resektion (MTR)“ (94) bezeichneten. Dabei trugen die Autoren nach erfolgter makroskopischer Tumorsektion (GTR) mittels eines Ultraschall-Aspirators eine 5 mm dicke Schicht des angrenzenden Gewebes ab, um potenziell über die chirurgisch determinierte Grenze der Metastase hinaus infiltrierte Tumorzellen zu entfernen. Im Anschluss daran wurden Biopsien aus den Rändern der um 5 mm erweiterten Resektionshöhle entnommen, auf infiltrierende Tumorzellen überprüft und bei einem positiven Befund die Resektion an den entsprechenden Stellen nochmals ausgeweitet. Gegenüber der Kontrollgruppe, deren Patienten lediglich eine GTR als Standardverfahren zur operativen Metastasen-Entfernung erhielten, zeigte sich eine bessere lokale Kontrollrate bei den Patienten mit MTR, wobei das MTR-Verfahren in einer multivariaten Analyse signifikant mit einer niedrigeren Lokalrezidivrate assoziiert war (94). Kamp et al. zeigten in mehreren Studien, dass diese Form der Resektion auch in eloquenten Hirnarealen möglich ist (92,93). Dabei verzichteten sie auf Biopsieentnahmen nach der zusätzlichen Entfernung einer 3 - 5mm dicken Schicht peritumoralen Gewebes, um das Risiko postoperativer neurologischer Defizite zu

minimieren. Zusätzlich führten sie den Eingriff als Wachoperation mit intraoperativer kortikaler und subkortikaler Stimulation durch, sodass bei einer Induktion neurologischer Ausfälle durch die Stimulationen kritische Hirnareale erfasst werden konnten und in diesem Fall auf eine Resektion über die makroskopischen Metastasen-Grenzen hinaus verzichtet wurde. So konnte diese von den Autoren als „supramarginale Resektion“ (92,93) bezeichnete Methode bei etwa 80% aller Patienten, in denen eine solche Resektionsweise geplant war, nach entsprechender Testung des peritumoralen Parenchyms mittels (sub-)kortikaler Stimulation, angewandt werden. Keiner dieser Patienten entwickelte durch die Operation ein neues permanentes neurologisches Defizit und die Lokalrezidivrate nach einem und nach zwei Jahren stellte sich als nur etwa halb so groß dar wie die bei mittels Standardresektion behandelten Patienten erwartbare Rezidivrate, wenngleich diese verbesserte Kontrollrate laut den Autoren der Studien möglicherweise auch auf andere Faktoren zurückführbar sein könnte (92,93).

Eine Ausdehnung der lokalen Therapie von Hirnmetastasen über die in der Regel mittels MRT-Bildgebung definierten Grenzen der Läsion hinaus wird nicht nur bei der operativen Metastasen-Entfernung, sondern auch bei der Behandlung mit radiochirurgischen Eingriffen diskutiert. Bereits vor der systematischen Untersuchung des infiltrativen Wachstums von Hirnmetastasen wurde in einigen Studien über radiochirurgische Verfahren bei der Festlegung des zu bestrahlenden Volumens das Hinzufügen eines wenige Millimeter breiten Randes um die eigentliche, mittels Bildgebung determinierte, Metastasen-Grenze praktiziert (76). Gründe hierfür waren in erster Linie Unsicherheiten bezüglich der genauen technisch möglichen Abgrenzung des wahren Metastasenvolumens (GTV), die durch unterschiedliche Faktoren beeinflusst wird, wie zum Beispiel die Subjektivität der manuellen Läsionsabgrenzung durch den beurteilenden Arzt und die Abstände der Schnittbilder in vertikaler Ebene, ebenso wie durch die Genauigkeit des verwendeten stereotaktischen Systems (76). Trotz der bis dahin noch weit verbreiteten Annahme, dass Metastasen klar abgegrenzt gegenüber dem umgebenden Gewebe wachsen, hielten einige Autoren das Vorhandensein von Tumorzellen jenseits des in der Bildgebung dargestellten Tumorrandes für möglich (76). Aus diesem Grund verglichen Noël et al. in einer Studie aus dem Jahr 2003 zwei Patientengruppe mit radiochirurgischer Behandlung miteinander, bei denen eine der beiden Gruppe ein am Rand der Zielläsion um einen

Millimeter Breite erweitertes CTV aufwies. Hierbei zeigte sich in der multivariaten Analyse ein signifikanter Einfluss des vergrößerten CTV auf die lokale Kontrollrate im Sinne einer verbesserten Kontrolle gegenüber der Vergleichsgruppe mit klassischem, dem GTV entsprechenden CTV, ohne signifikante Unterschiede hinsichtlich der Komplikationsrate zwischen den beiden Gruppen (76). Ein längeres Gesamtüberleben konnte trotz der verbesserten lokalen Kontrolle jedoch nicht festgestellt werden (76).

Bezugnehmend auf die Frage nach der Notwendigkeit eines einen „Sicherheitsabstand“ zum GTV umfassenden CTVs aufgrund möglicher Tumorzellen jenseits der in der Bildgebung als KM-anreicherndes Volumen sichtbaren Läsion untersuchten Baumert et al. in ihrer im Jahr 2006 publizierte Autopsiestudie das Wachstum von Hirnmetastasen auf histopathologischer Ebene mit Fokus auf eine etwaige Infiltration von Tumorzellen in das umliegende Gewebe (82). Dabei zeigten 63% aller untersuchten Metastasen ein infiltratives Wachstum mit einer mittleren Infiltrationstiefe von bis zu etwa einen Millimeter, weshalb die Autoren der Studie für radiochirurgische Eingriffe ein CTV empfahlen, das eine zusätzliche einen Millimeter breite Randzone um das GTV umfasst (82). Soltys et al. beobachteten in einer im Jahr 2008 veröffentlichten Studie über adjuvante SRS nach chirurgischer Hirnmetastasen-Resektion eine Korrelation der lokalen Kontrollrate von bestrahlten Metastasen mit der Größe der Abweichung des CTV gegenüber dem GTV: Das Quartil der Metastasen mit der größten Abweichung des CTV vom GTV im Sinne einer zusätzlich bestrahlten Randzone jenseits des GTV zeigte eine signifikant bessere lokale Kontrolle verglichen mit den restlichen Hirnmetastasen, deren CTV weniger stark vom GTV abwich (95). Neben den Unsicherheiten bezüglich der technisch exakt möglichen Abgrenzung der Läsionen anhand von CT- und MRT-Aufnahmen sahen die Autoren ebenfalls eine radiografisch nicht sichtbare Tumorzellinfiltration am Rand der Metastasen als Grund für ihr beobachtetes Ergebnis an und empfahlen sogar ein zwei Millimeter Randzone umfassendes CTV für radiochirurgische Eingriffe (95).

Zu Beginn ihrer ebenfalls im Jahr 2008 veröffentlichten Studie postulierten Nataf et al. basierend auf den Ergebnissen der Studie von Noël et al. einen möglichen Vorteil eines zwei Millimeter breiten Randes um das GTV bei der Planung des CTV für radiochirurgische Eingriffe gegenüber einer Gleichsetzung des CTV mit dem GTV (96). Entgegen ihrer Annahme konnten sie jedoch keinen Unterschied bezüglich der lokalen Kontrollrate zwischen den beiden Gruppen und auch nur einen nicht-signifikanten

Trend hin zu längerem medianen Überleben in der Gruppe mit größerem bestrahlten Rand feststellen, dafür offenbarte sich jedoch eine signifikant höhere Rate an schweren, durch Radiotoxizität bedingten Parenchymkomplikationen (96).

Zusammenfassend konnten mehrere Studien hinsichtlich einer Erweiterung des CTV über das GTV hinaus eine Verbesserung der lokalen Kontrollrate zeigen, welche die Autoren auf eine Miterfassung von mikroskopisch jenseits des GTV ins Umgebungsgewebe infiltrierte Tumorzellen zurückführten. Ein Überlebens-Benefit konnte hierbei jedoch nicht nachgewiesen werden, zudem konnten diese Ergebnisse in der Studie von Nataf et. al nicht reproduziert, dafür jedoch eine signifikant höhere Nebenwirkungsrate bei Patienten mit vergrößertem CTV festgestellt werden. Die mittels Vergrößerung des CTV erzielte Bestrahlung eines größeren Anteils an gesundem Gewebe geht mit einer potenziell erhöhten Gefahr Strahlentherapie-induzierter Komplikationen einher und – anders als bei der chirurgischen Metastasenresektion – ist hierbei auch keine intraprozedurale Testung zur Funktionsprüfung der betreffenden Hirnareale möglich (48). Gleichwohl wird die Verwendung eines einen Millimeter breiten Randes um das GTV bei der Planung des bestrahlten Volumens prinzipiell als sinnvoll erachtet, dies jedoch nicht im Zusammenhang mit der Frage nach potenziell infiltrierenden Zellen im Randbereich der Metastase, sondern, um im Sinne des PTV zu kleinräumig bestrahlten Volumina aufgrund technischer Ungenauigkeiten und Unsicherheiten bei der Planung des zu bestrahlenden Volumens vorzubeugen (47,54,86).

Inwieweit das Wachsmuster von Hirnmetastasen Einfluss auf die Therapie mittels radiochirurgischer Verfahren haben könnte, ist aktuell also nicht geklärt. Große randomisierte kontrollierte Studien hierzu fehlen bislang. Eben solche Studien sind nach aktuellem Stand auch für das Verfahren der supramarginalen Resektion noch nicht vorhanden, allerdings legen die Ergebnisse bisheriger Studien nahe, dass dieses neuartige Verfahren der chirurgischen Metastasen-Resektion prinzipiell machbar ist und einen Vorteil für die damit behandelten Patienten im Sinne einer statistisch signifikanten Reduktion der Lokalrezidivrate mit sich bringt.

#### **5.4 Abschließende Beurteilung der klinischen Relevanz der im Rahmen dieser Arbeit evaluierten KI-gestützten Infiltrationskartierung**

Als möglicher, bislang jedoch als solcher noch nicht eindeutig in der wissenschaftlichen Literatur identifizierter Faktor prognostischer Relevanz kommt dem Wuchsmuster von Hirnmetastasen in Anbetracht der großen Bedeutung einer suffizienten Prognoseabschätzung betroffener Patienten aufgrund der von dieser maßgeblich abhängigen Wahl der optimalen Behandlungsstrategie eine erhebliche klinische Relevanz zu. Darüber hinaus jedoch hat das konkrete Infiltrationsmuster auch unabhängig seiner möglichen prognostischen Wertigkeit eine direkte Bedeutung bezüglich der Auswahl und der Durchführungsweise lokaler Therapieverfahren. Studien konnten zeigen, dass durch gezielte Entfernung infiltrativ wachsender Metastasen-Anteile eine höhere lokale Kontrollrate erzielt werden kann (92–94), zudem konnten mehrere Studien für die radiochirurgische Bestrahlung potenziell infiltrativer Tumoranteile einen Benefit hinsichtlich der Lokalkontrolle feststellen (76,95). Obgleich eine damit einhergehende signifikant längere Überlebenszeit der Patienten bislang nicht aufgezeigt werden konnte, stellt die lokale Kontrolle der Tumorlast im Gehirn selbst einen wichtigen Erfolg in Anbetracht der mit den cerebralen Metastasen einhergehenden, schwerwiegenden neurologischen Symptome dar, da hierdurch die unabhängig von der tatsächlichen Überlebenszeit zu betrachtende Lebensqualität der betroffenen Patienten maßgeblich beeinflusst wird (58).

Durch eine fehlende oder falsche Einschätzung hinsichtlich infiltrativer Tumoranteile ist somit eine Verringerung des lokalen Therapieerfolgs und daraus resultierend unter Umständen auch eine Verkürzung der Überlebenszeit der Patienten möglich. Gleichzeitig kann eine unselektive operative Entfernung bzw. radiotherapeutische Bestrahlung potenziell infiltrativer Metastasenanteile und damit auch potenziell gesunden Hirngewebes zu schwerwiegenden Komplikationen führen (96). Als grundlegendes Problem bei der Betrachtung des Wuchsmusters von Hirnmetastasen stellt sich dabei dessen tatsächliche Beurteilung dar, welche bislang lediglich mittels histopathologischer Untersuchung erfolgt. Eine Materialgewinnung aus dem zu testenden Metastasen/Hirngewebe-Übergang gelingt ausschließlich durch intraoperative Probeentnahmen oder – mit jedoch deutlich geringerer diagnostischer Aussagekraft verbundenen – Hirnbiopsien, deren Durchführung neben den mit ihrem

invasiven Charakter einhergehenden gesundheitlichen Risiken für den Patienten ein hohes Maß an materiellen, zeitlichen sowie Personen-bezogenen Aufwand erfordern und dadurch nicht für alle Patienten realisiert werden kann, etwa aus logistischen Gründen oder mangels gesundheitlicher Eignung des Patienten für die Durchführung etwaiger invasiver Prozeduren (93,94).

Das in dieser Arbeit als realisierbar dargestellte Verfahren der KI-gestützten Infiltrationskartierung von Hirnmetastasen anhand MRT-Daten bietet eine optimale Lösung für diese Problematik der bislang unzureichenden prätherapeutischen Erfassung möglicher infiltrativer Areale und den damit potenziell einhergehenden Schäden durch operative Entfernung oder Bestrahlung gesunder Hirnareale bzw. mangelnden Therapieerfolg durch nicht mitbehandelte infiltrative Metastasen-Anteile. Hiermit können bereits vor Ausführung der lokalen Therapieverfahren infiltrative Areale als solche identifiziert und als Ziele der entsprechenden Behandlungsprozeduren gegenüber dem gesunden Gewebe abgegrenzt werden. Darüber hinaus zeichnet sich dieses Verfahren im Gegensatz zu denen der invasiven Probengewinnung neben seiner bereits im Vorfeld möglichen Ausführung durch seinen nicht invasiven Charakter ohne entsprechende potenzielle Risiken für die Gesundheit des Patienten aus. Da die hierzu genutzten MRT-Daten in der Regel bereits ohnehin im Rahmen des standardkonformen Diagnoseprozesses von Hirnmetastasen oder bei der für die Therapieplanung durchgeführten Bildgebung der Wahl mittels MRT akquiriert werden, erfordert die KI-gestützte Infiltrationskartierung zudem keinen bedeutenden zeitlichen, materiellen oder personenbezogenen Mehraufwand; stattdessen wird hiermit aus den ohnehin vorhandenen Daten ein möglichst optimales Ausmaß an potenziell nützlichen Informationen ausgeschöpft. Somit stellt dieses Verfahren eine risikoarme sowie Ressourcen-schonende und damit ökonomisch günstige sowie Patienten-freundliche Option zur optimalen Therapieplanung dar. Unter den gleichen Gesichtspunkten könnte der mittels des KI-Modells ermittelte prozentuale Infiltrationsgrad als potenzieller Parameter prognostischer Relevanz die bereits etablierten Prognosemarker sinnvoll ergänzen und damit einen wichtigen Beitrag zur für Hirnmetastasen-Patienten so wichtigen optimalen Prognoseabschätzung leisten.

## 5.5 Limitationen der Arbeit

Als wesentliche Limitation der vorliegenden Arbeit ist neben ihrem retrospektiven Charakter vor allem die geringe Anzahl an Patienten mit abschließend vorliegender Referenz-Infiltrationskartierung für die Nutzung zur statistischen Auswertung, insbesondere zur Regressionsanalyse hinsichtlich der Überlebenszeiten, zu nennen, da sich die hierfür ursprünglich intendierten Infiltrationsberechnungen des Einzelvektor-Analyse-basierten Kategorisierungsansatzes aufgrund seiner aus den genannten Gründen mangelhaften Ergebnisse als nicht geeignet erwiesen. Eine künftige Anwendung des dargestellten KI-gestützten Infiltrationskartierungsverfahren auf Grundlage des Voxel-Analyse-basierten Kategorisierungsansatzes auf eine größere Anzahl an Patienten, idealerweise kombiniert mit einer prospektiven Erhebung der entsprechenden Patientendaten, könnte so einerseits zu einer Evidenzsteigerung der erzielten Ergebnisse führen und andererseits auch den Nachweis einer Korrelation zwischen Infiltrationsgrad und Überlebenszeit auf statistisch signifikantem Niveau ermöglichen.

Darüber hinaus bedingte die für das Training des KI-Modells notwendige manuelle Kategorisierung zur Generierung entsprechender Referenzdaten per se eine gewisse Subjektivität. Gleichwohl wurde diesem Umstand durch mehrere Maßnahmen Rechnung getragen. So erfolgte die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Segmentierungen und Kategorisierungen verblindet zu den Patienten(-Daten), da deren Namen noch vor Beginn dieser Ausführungen pseudonymisiert wurden und die zu untersuchenden klinisch-demographischen Parameter erst nach dem Abschluss der genannten Arbeitsschritte dem Autor zur Analyse zur Verfügung standen. Daneben wurde im Schritt der Segmentierung der zu untersuchenden Zielläsionen eine Kombination aus automatischer Segmentierung und manueller Korrektursegmentierung angewandt.

Des Weiteren wurde im Anschluss bei der manuellen Kategorisierung nach dem Voxel-Analyse-basierten Ansatz der Tatsache Rechnung getragen, dass hier, anders als bei der Einzelvektor-Analyse, bereits manuell alle zu untersuchenden Bereiche klassifiziert wurden, eingeschlossen solcher oben erläuteter Bereiche, in welchen die korrekte eindeutige Klassifikation potenziell schwierig erschien und das Risiko

fehlerhaften Labelings bestand. Aus diesem Grund wurde hier die manuelle Kategorisierung durch zwei verschiedene Untersucher jeweils zunächst einzeln zueinander verblindet durchgeführt und anschließend mittels erneuter, gemeinsamer Beurteilung eine Konsens-Kategorisierung getroffen. Perspektivisch wäre zur Reliabilitätssteigerung ein Auslassen schwierig manuell zu kategorisierender Bereiche eine denkbare Option, da diese Bereiche bei Annahme eines korrekt funktionierenden KI-Modells durch ebenjenes im Schritt der KI-basierten Infiltrationskartierung mit einer gegenüber dem manuellen Labeling durch den Untersucher höheren Wahrscheinlichkeit richtig berechnet werden würden.

Hinsichtlich der Überlebenszeiten und etwaigen Einflussfaktoren diesbezüglich standen nicht alle in der Literatur als prognostisch relevant nachgewiesenen Parameter zur Erhebung und damit auch nicht zur statistischen Analyse als mögliche Confounder zur Verfügung. Gleichwohl erscheint ein bedeutender Bias durch ebenjene in Anbetracht der weitgehenden Übereinstimmung der untersuchten Merkmale der Studienpatienten dieser Arbeit mit denen vergleichbarer Studien eher gering.

Schließlich standen in der vorliegenden Arbeit keine histopathologischen Gegenproben für die anhand der MR-tomographischen Konfiguration klassifizierten Areale unterschiedlicher Infiltrationsmuster zur Verfügung, sodass keine definitiven Aussagen über deren tatsächliches Infiltrationsmuster auf histologischer Ebene möglich sind.

## 6 Zusammenfassung und Ausblick

Zusammenfassend konnte vor dem Hintergrund der im aktuellen wissenschaftlichen Diskurs stehenden prognostischen Relevanz des Wachsmusters von Hirnmetastasen in der vorliegenden Arbeit dargelegt werden, dass mittels Auswahl entsprechender MRT-Daten, Segmentierung der zu untersuchenden Metastasen und manueller Kategorisierung der Metastasen-Oberfläche hinsichtlich verschiedener MRT-morphologischer Muster als postuliertes Korrelat der histologischen Wachsmuster eine darauf basierende KI-gestützte Infiltrationskartierung von Hirnmetastasen realisiert werden konnte. Hierbei erwies sich die Methodik des manuellen Kategorisierens als entscheidender Faktor zur Erzielung von mit der Realität übereinstimmenden Ergebnissen.

Die in dieser Studie herangezogenen Patientengruppen unterschieden sich dabei in zwei unterschiedlichen MRT-morphologischen Wachsmustern ihrer Hirnmetastasen, wobei beide Gruppen sowohl untereinander als auch im Hinblick auf die in der wissenschaftlichen Literatur angegebenen Daten hinsichtlich ihrer verfügbaren klinisch-demographischen und radiologischen Merkmale weitgehend übereinstimmten. Ein signifikanter Überlebensunterschied zwischen den beiden Gruppen konnte nicht nachgewiesen werden, dies jedoch wurde auf das anhand der Gruppenzugehörigkeit unzureichend verallgemeinerbare Ausmaß an infiltrativem Wachstum innerhalb des in dieser Studie vorliegenden Patientenkollektivs und der hinsichtlich statistisch signifikanter Aussagen relativ kleinen Gruppengröße zurückgeführt. Eine Regressionsanalyse des Infiltrationsgrades selbst deutete eine Verringerung der Überlebenszeit betreffender Patienten mit zunehmenden Grad an infiltrativem Wachstum der Hirnmetastase an, ein statistisch signifikanter Effekt konnte jedoch ebenfalls nicht beobachtet werden aufgrund der zu geringen Anzahl an hierfür valide verwertbaren Infiltrationskartierungen.

Somit konnten hinsichtlich der Frage nach der prognostischen Wertigkeit der Wachsmuster von Hirnmetastasen keine eindeutigen Belege für einen Zusammenhang sowohl von Überlebenszeit und Infiltrationsgrad als auch von Überlebenszeit und den beiden spezifischen in dieser Studie untersuchten makroskopischen MRT-morphologischen Wachsmustern erbracht werden. Gleichwohl

konnten, auch in Zusammenschau mit der im Rahmen dieser Arbeit detailliert analysierten bestehenden wissenschaftlichen Literatur, plausible Hinweise für einen tatsächlichen solchen Zusammenhang dargestellt werden. Zur Feststellung etwaiger signifikanter Zusammenhänge ist eine künftige Anwendung der dargestellten KI-basierten Infiltrationskartierung auf ein größeres Patientenkollektiv in Kombination mit einer prospektiven Erhebung der entsprechenden Patientendaten und histologischer Korrelation anzustreben. In analoger Weise wäre die Untersuchung verschiedener MRT-morphologischen Wachsmuster bei einer höheren Anzahl an Patienten sinnvoll.

Unabhängig seiner Bedeutung für das Überleben betroffener Patienten konnte anhand des hier erarbeiteten Diskurses der bislang veröffentlichten Studien zu dieser Thematik die Relevanz des infiltrativen Wachstums von Hirnmetastasen bezüglich der Durchführungsweise aktueller lokaler Therapieverfahren und die daraus resultierenden Probleme hinsichtlich der optimalen Therapieplanung aufgezeigt werden. Zugleich konnte in diesem Kontext der große potenzielle klinische Nutzen der beschriebenen KI-basierten Infiltrationskartierung als hierfür neuartige Option im Sinne eines risikoarmen, Ressourcen-schonenden und bereits prätherapeutisch anwendbaren Verfahrens präsentiert werden.

Parallel zu dieser Arbeit wurde von Blazquez et al. eine Studie durchgeführt, welche anhand der hier vorliegenden, eingangs beschriebenen Grundgesamtheit an Patienten die prognostische Wertigkeit von insgesamt vier unterschiedlichen MRT-morphologischen Wachsmustern analysierte (106), welche neben einer zu den in der vorliegenden Arbeit untersuchten Ausbrecher-Metastasen analogen „breakout“ (106) - Gruppe die Muster „rim-enhancing“ (106), „spherical“ (106) und „diffuse“ (106) umfasste. Dabei ließ sich für die Gruppe der Patienten mit „breakout“-Metastasen im Vergleich zur Gesamtheit aller anderen Metastasen eine signifikant schlechtere Prognose mit einem medianem Überleben von 4,7 Monaten gegenüber 7,5 Monaten nachweisen (106). Obgleich ein direkter Vergleich mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit aufgrund unterschiedlicher Ein- und Ausschlusskriterien sowie zusätzlich analysierter potenzieller Confounder in der Studie von Blazquez et al. nicht möglich ist, so unterstützen die Ergebnisse der genannten Studie die Hypothese einer prognostischen Bedeutung des Wachsmusters von Hirnmetastasen, insbesondere im Hinblick auf MR-tomographisch infiltrativ wachsende Metastasen-Anteile. Aufgrund der zum Veröffentlichungszeitpunkt jener Studie im April 2022 inhaltlich bereits

weitgehend abgeschlossenen Promotionsarbeit wurde vor dem Hintergrund der Regeln der guten wissenschaftlichen Praxis zur Vermeidung nachträglicher inhaltlicher Verzerrungen trotz der thematischen Überschneidungen und sich ableitbaren argumentativen Implikationen auf einen ausführlicheren Einbezug der Studie von Blazquez et al. in diese Arbeit verzichtet.

Mit Blick auf die Zukunft wird neben dem Training des KI-Modells mit einer erweiterten Anzahl an gelabelten Datensätzen und die Erprobung weiterer Classification Learner zur Erzielung noch robusterer Ergebnisse ein höherer Grad an Automatisierung des beschriebenen Verfahrens angestrebt, an dessen Ende die Ermittlung einer präzisen Infiltrationskartierung von Patienten mit cerebralen Metastasen mittels eines oder weniger Klicks stehen soll. Ein wesentlicher Faktor hierfür stellt die exakte Segmentierung der zu untersuchenden Läsion dar, welche im Rahmen dieser Studie mittels einer Kombination aus automatischer und manueller Segmentierung mit entsprechendem Zeitaufwand verwirklicht wurde. Einer zeitlich effizienteren, präzisen Segmentierung kommt in der Medizin auch abseits der hier behandelten Thematik eine große und künftig weiter wachsende Rolle zu, für die eine entsprechende Dynamik der Entwicklungen auf diesem Feld zu verzeichnen ist (107).

Die auch in dieser Arbeit behandelte Methodik, anhand quantitativer, teils automatisierter Analyse von mittels bildgebender Verfahren gewonnenen Daten Aussagen über jenseits der in der Bildgebung makroskopisch abgebildeten anatomischen Aspekte treffen zu können, wird dem Gebiet der sog. „Radiomics“ (108,109) zugeordnet. Dieses Forschungsfeld birgt aufgrund der technischen Fortschritte im Bereich der medizinischen Bildgebung und Datenauswertung, sowohl im Hinblick auf die dabei verwendete Hardware als auch Software – mit unter anderem dem rasant wachsenden Einsatz von KI – enormes Zukunftspotenzial bezüglich der Planung und Durchführung der optimalen Therapie (109). So ist für die Zukunft die Implementierung der KI-basierten Infiltrationskartierung als Teilaspekt einer umfassenden, weitere aktuell untersuchte (87,99,109) sowie künftig zu erforschende bildgebende Biomarker prognostischen und prädiktiven Wertes beinhaltenden Diagnostik im Rahmen der optimalen Behandlung von Patienten mit dem klinisch und sozioökonomisch äußerst relevanten Krankheitsbild cerebraler Metastasierung denkbar.

## **7 Anhang**

### **7.1 Tabellenverzeichnis**

|                                                                                                                                                                                          |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabelle 1: Einteilung der Hirnmetasten nach MRT-morphologischem KM-Anreicherungsmuster .....                                                                                             | 35 |
| Tabelle 2: Übersicht über die Anzahl an generierten und kategorisierten Vektoren ..                                                                                                      | 71 |
| Tabelle 3: Verfügbare und verwendete Patienten-bezogene Daten .....                                                                                                                      | 79 |
| Tabelle 4: Verwendete Variablen und deren mögliche Ausprägungen .....                                                                                                                    | 81 |
| Tabelle 5: Selektionsprozess für den Einschluss der Patienten in die statistische Analyse .....                                                                                          | 82 |
| Tabelle 6: Merkmale aller in die Analyse eingeschlossenen Patienten .....                                                                                                                | 90 |
| Tabelle 7: Vergleich der kategorialen Merkmale zwischen beiden Gruppen .....                                                                                                             | 92 |
| Tabelle 8: Vergleich der metrischen Merkmale zwischen beiden Gruppen .....                                                                                                               | 93 |
| Tabelle 9: Ergebnisse der univariaten Cox-Regressions-Analyse metrisch skalierten Merkmale bezüglich ihres Einflusses auf die Überlebenszeit ab Diagnose cerebraler Metastasierung ..... | 98 |
| Tabelle 10: Infiltrationsgrad der jeweiligen Metastase basierend auf dem Voxel-Analyse-Ansatz und Überlebenszeit ab Hirnmetastasen-Diagnose .....                                        | 99 |

### **7.2 Abbildungsverzeichnis**

|                                                                                                                                                      |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Abbildung 1: Beispiel für eine „Ausbrecher“-Metastase und eine „Halo“-Metastase ..                                                                   | 36 |
| Abbildung 2: Übersichtsaufnahme Crosshair-Mode mit Darstellung der Zielläsion in allen Ebenen .....                                                  | 38 |
| Abbildung 3: Übersichtsaufnahme Segmentation-Mode mit vergrößertem Ausschnitt aus dem Menü .....                                                     | 40 |
| Abbildung 4: Übersichtsaufnahme halbautomatische Segmentierung, Schritt Präsegmentierung, mit vergrößertem Ausschnitt aus dem Segmentierungs-Menü .. | 42 |
| Abbildung 5: Vergleichende Aufnahme von Referenzbildern und Speed-Images unterschiedlicher Schwellenwertangaben .....                                | 43 |
| Abbildung 6: Vergleichende Aufnahme der Referenzbilder und Speed-Images der fertigen Präsegmentierung .....                                          | 44 |
| Abbildung 7: Übersichtsaufnahme halbautomatische Segmentierung, Schritt Initialisierung, mit vergrößertem Ausschnitt aus dem Menü .....              | 48 |

|                                                                                                                                                                                         |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Abbildung 8: Übersichtsaufnahme halbautomatische Segmentierung, Schritt Evolution-Beginn, mit vergrößertem Ausschnitt aus dem Menü .....                                                | 50 |
| Abbildung 9: Vergleichende Aufnahme von Referenzbildern und Speed-Images unterschiedlicher Anzahl an Iterationen.....                                                                   | 51 |
| Abbildung 10: Übersichtsaufnahme Paintbrush-Mode mit manueller Beispielsegmentierung und vergrößerten Ausschnitten aus dem Menü.....                                                    | 54 |
| Abbildung 11: Vergleichende Aufnahme von Referenzbild, Speed-Image und Ergebnissen der Segmentierung einer Metastase mit heterogenen und zystischen Anteilen .....                      | 56 |
| Abbildung 12: Vergleichende Aufnahme einer an Gewebe ähnlicher Grauintensität grenzenden Metastase mit Ergebnissen der betreffenden semiautomatischen Segmentierung.....                | 57 |
| Abbildung 13: Vergleichende Aufnahme einer außergewöhnlich kontrastarmen Metastase und Ergebnis der entsprechenden semiautomatischen Segmentierung..                                    | 58 |
| Abbildung 14: Übersichtsaufnahme des Startfensters des Programms CategorizeEdges mit vergrößerten Ausschnitten der einzelnen Menüpunkte .....                                           | 61 |
| Abbildung 15: Darstellung des geladenen MRT-Bildes und der dazugehörigen Segmentierungs-Maske mit vergrößertem Ausschnitt aus dem Menü .....                                            | 62 |
| Abbildung 16: Darstellung eines dreidimensionalen Modells der segmentierten Metastase mit vergrößertem Ausschnitt aus dem Menü.....                                                     | 63 |
| Abbildung 17: Übersichtsaufnahme des Kategorisierungsfensters mit vergrößertem Ausschnitt aus dem Menü.....                                                                             | 65 |
| Abbildung 18: Beispiele für einen scharfen Übergang (links), einen diffusen Übergang (mittig) und eine anatomische Grenze (rechts) .....                                                | 67 |
| Abbildung 19: Beispiel für einen Vektor im Bereich zweier verschiedener Gewebe-Übergänge .....                                                                                          | 69 |
| Abbildung 20: Übersichtsaufnahme aus dem Programm 3D-Slicer.....                                                                                                                        | 76 |
| Abbildung 21: Beispiel einer Metastase mit manueller Kategorisierung mittels CategorizeEdges und korrespondierender KI-Infiltrationskartierung mit drei versus mit zwei Kategorien..... | 86 |
| Abbildung 22: Beispiel einer Metastase mit manueller Kategorisierung mittels 3D-Slicer und korrespondierender KI-Infiltrationskartierung .....                                          | 88 |
| Abbildung 23: Histogramme der Überlebenszeiten ab Metastasen-Diagnose in beiden Studiengruppen.....                                                                                     | 94 |

|                                                                                                                                                                                      |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven für den Zusammenhang von Gruppenzugehörigkeit und Überlebenszeit ab Diagnose cerebraler Metastasen.....                                            | 95  |
| Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven für den Zusammenhang von Geschlecht, Primarius, Ödemausmaß und nekrotischen Anteilen und Überlebenszeit ab Diagnose cerebraler Metastasen .....    | 97  |
| Abbildung 26: Lineare Regressionsanalyse von Infiltrationsgrad der Hirnmetastase und Überlebenszeit ab Diagnose cerebraler Metastasierung .....                                      | 100 |
| Abbildung 27: Vergleich einer Metastase mit manueller Kategorisierung mittels CategorizeEdges sowie mittels 3D-Slicer und jeweils korrespondierender KI-Infiltrationskartierung..... | 106 |

## 8 Literaturverzeichnis

### References

1. Valiente M, Ahluwalia MS, Boire A, Brastianos PK, Goldberg SB, Lee EQ, Le Rhun E, Preusser M, Winkler F, Soffiatti R. The Evolving Landscape of Brain Metastasis. *Trends Cancer*. 2018;4(3):176–96. doi:10.1016/j.trecan.2018.01.003 Cited in: PubMed; PMID 29506669.
2. Achrol AS, Rennert RC, Anders C, Soffiatti R, Ahluwalia MS, Nayak L, Peters S, Arvold ND, Harsh GR, Steeg PS, Chang SD. Brain metastases. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):5. doi:10.1038/s41572-018-0055-y Cited in: PubMed; PMID 30655533.
3. Gállego Pérez-Larraya J, Hildebrand J. Brain metastases. *Handb Clin Neurol*. 2014;121:1143–57. doi:10.1016/B978-0-7020-4088-7.00077-8 Cited in: PubMed; PMID 24365409.
4. Cheng H, Perez-Soler R. Leptomeningeal metastases in non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol*. 2018;19(1):e43–e55. doi:10.1016/S1470-2045(17)30689-7 Cited in: PubMed; PMID 29304362.
5. Lamba N, Wen PY, Aizer AA. Epidemiology of brain metastases and leptomeningeal disease. *Neuro Oncol*. 2021;23(9):1447–56. doi:10.1093/neuonc/noab101 Cited in: PubMed; PMID 33908612.
6. Nayak L, Lee EQ, Wen PY. Epidemiology of brain metastases. *Curr Oncol Rep*. 2012;14(1):48–54. doi:10.1007/s11912-011-0203-y Cited in: PubMed; PMID 22012633.
7. Hanahan D, Weinberg RA. The Hallmarks of Cancer. *Cell*. 2000;100(1):57–70. doi:10.1016/S0092-8674(00)81683-9
8. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011;144(5):646–74. doi:10.1016/j.cell.2011.02.013 Cited in: PubMed; PMID 21376230.
9. Talmadge JE, Fidler IJ. AACR centennial series: the biology of cancer metastasis: historical perspective. *Cancer Res*. 2010;70(14):5649–69. doi:10.1158/0008-5472.CAN-10-1040 Cited in: PubMed; PMID 20610625.

10. Fidler IJ. The pathogenesis of cancer metastasis: the 'seed and soil' hypothesis revisited. *Nat Rev Cancer*. 2003;3(6):453–8. doi:10.1038/nrc1098 Cited in: PubMed; PMID 12778135.
11. Gavrilovic IT, Posner JB. Brain metastases: epidemiology and pathophysiology. *J Neurooncol*. 2005;75(1):5–14. doi:10.1007/s11060-004-8093-6 Cited in: PubMed; PMID 16215811.
12. Nathoo N, Chahlavi A, Barnett GH, Toms SA. Pathobiology of brain metastases. *Journal of Clinical Pathology*. 2005;58(3):237–42. doi:10.1136/jcp.2003.013623 Cited in: PubMed; PMID 15735152.
13. Davis A, Gao R, Navin N. Tumor evolution: Linear, branching, neutral or punctuated? *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer*. 2017;1867(2):151–61. doi:10.1016/j.bbcan.2017.01.003 Cited in: PubMed; PMID 28110020.
14. Vogelstein B, Papadopoulos N, Velculescu VE, Zhou S, Diaz LA, Kinzler KW. Cancer genome landscapes. *Science*. 2013;339(6127):1546–58. doi:10.1126/science.1235122 Cited in: PubMed; PMID 23539594.
15. Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. 1889. *Cancer metastasis reviews* [Internet]. 1989;8(2):98–101. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2673568/> Cited in: PubMed; PMID 2673568.
16. Chuang H-N, van Rossum D, Sieger D, Siam L, Klemm F, Bleckmann A, Bayerlová M, Farhat K, Scheffel J, Schulz M, Dehghani F, Stadelmann C, Hanisch U-K, Binder C, Pukrop T. Carcinoma cells misuse the host tissue damage response to invade the brain. *Glia*. 2013;61(8):1331–46. doi:10.1002/glia.22518 Cited in: PubMed; PMID 23832647.
17. Siam L, Bleckmann A, Chaung H-N, Mohr A, Klemm F, Barrantes-Freer A, Blazquez R, Wolff HA, Lücke F, Rohde V, Stadelmann C, Pukrop T. The metastatic infiltration at the metastasis/brain parenchyma-interface is very heterogeneous and has a significant impact on survival in a prospective study. *Oncotarget*. 2015;6(30):29254–67. doi:10.18632/oncotarget.4201 Cited in: PubMed; PMID 26299612.
18. Blazquez R, Sparrer D, Wendl C, Evert M, Riemenschneider MJ, Krahn MP, Erez N, Proescholdt M, Pukrop T. The macro-metastasis/organ parenchyma

- interface (MMPI) - A hitherto unnoticed area. *Semin Cancer Biol.* 2020;60324–33. doi:10.1016/j.semcancer.2019.10.012 Cited in: PubMed; PMID 31647982.
19. Pukrop T, Dehghani F, Chuang H-N, Lohaus R, Bayanga K, Heermann S, Regen T, van Rossum D, Klemm F, Schulz M, Siam L, Hoffmann A, Trümper L, Stadelmann C, Bechmann I, Hanisch U-K, Binder C. Microglia promote colonization of brain tissue by breast cancer cells in a Wnt-dependent way. *Glia.* 2010;58(12):1477–89. doi:10.1002/glia.21022 Cited in: PubMed; PMID 20549749.
20. Tabouret E, Chinot O, Metellus P, Tallet A, Viens P, Gonçalves A. Recent trends in epidemiology of brain metastases: an overview. *Anticancer Research [Internet].* 2012;32(11):4655–62. Available from: <https://ar.iijournals.org/content/32/11/4655.long> Cited in: PubMed; PMID 23155227.
21. Barnholtz-Sloan JS, Sloan AE, Davis FG, Vigneau FD, Lai P, Sawaya RE. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. *J Clin Oncol.* 2004;22(14):2865–72. doi:10.1200/JCO.2004.12.149 Cited in: PubMed; PMID 15254054.
22. Soffietti R, Cornu P, Delattre JY, Grant R, Graus F, Grisold W, Heimans J, Hildebrand J, Hoskin P, Kalljo M, Krauseneck P, Marosi C, Siegal T, Vecht C. EFNS Guidelines on diagnosis and treatment of brain metastases: report of an EFNS Task Force. *European Journal of Neurology.* 2006;13(7):674–81. doi:10.1111/j.1468-1331.2006.01506.x Cited in: PubMed; PMID 16834697.
23. Nussbaum ES, Djalilian HR, Cho KH, Hall WA. Brain metastases: Histology, multiplicity, surgery, and survival. *Cancer.* 1996;78(8):1781–8. doi:10.1002/(SICI)1097-0142(19961015)78:8<1781:AID-CNCR19>3.0.CO;2-U
24. Bartelt S, Lutterbach J. Brain metastases in patients with cancer of unknown primary. *J Neurooncol.* 2003;64(3):249–53. doi:10.1023/A:1025621819250 Cited in: PubMed; PMID 14558600.
25. Rudà R, Borgognone M, Benech F, Vasario E, Soffietti R. Brain metastases from unknown primary tumour: a prospective study. *J Neurol.* 2001;248(5):394–8. doi:10.1007/s004150170180 Cited in: PubMed; PMID 11437161.

26. Seute T, Leffers P, Velde GPM ten, Twijnstra A. Neurologic disorders in 432 consecutive patients with small cell lung carcinoma. *Cancer*. 2004;100(4):801–6. doi:10.1002/cncr.20043 Cited in: PubMed; PMID 14770437.
27. Sul J, Posner JB. Brain Metastases: Epidemiology and Pathophysiology. In: *Brain Metastases*: Springer, Boston, MA; 2007. p. 1–21. [cited 2022 Oct 10]. Available from: [https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-0-387-69222-7\\_1](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-0-387-69222-7_1) en.
28. Harrison BE, Johnson JL, Clough RW, Halperin EC. Selection of patients with melanoma brain metastases for aggressive treatment. *American Journal of Clinical Oncology*. 2003;26(4):354–7. doi:10.1097/01.COC.0000020963.71379.FE Cited in: PubMed; PMID 12902884.
29. Le Rhun E, Guckenberger M, Smits M, Dummer R, Bachelot T, Sahm F, Galldiks N, Azambuja E de, Berghoff AS, Metellus P, Peters S, Hong Y-K, Winkler F, Schadendorf D, van den Bent M, Seoane J, Stahel R, Minniti G, Wesseling P, Weller M, Preusser M. EANO-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with brain metastasis from solid tumours. *Ann Oncol*. 2021;32(11):1332–47. doi:10.1016/j.annonc.2021.07.016 Cited in: PubMed; PMID 34364998.
30. Martin AM, Cagney DN, Catalano PJ, Warren LE, Bellon JR, Punglia RS, Claus EB, Lee EQ, Wen PY, Haas-Kogan DA, Alexander BM, Lin NU, Aizer AA. Brain Metastases in Newly Diagnosed Breast Cancer: A Population-Based Study. *JAMA Oncol*. 2017;3(8):1069–77. doi:10.1001/jamaoncol.2017.0001 Cited in: PubMed; PMID 28301662.
31. McTyre ER, Johnson AG, Ruiz J, Isom S, Lucas JT, Hinson WH, Watabe K, Laxton AW, Tatter SB, Chan MD. Predictors of neurologic and nonneurologic death in patients with brain metastasis initially treated with upfront stereotactic radiosurgery without whole-brain radiation therapy. *Neuro Oncol*. 2017;19(4):558–66. doi:10.1093/neuonc/now184 Cited in: PubMed; PMID 27571883.
32. Lucas JT, Colmer HG, White L, Fitzgerald N, Isom S, Bourland JD, Laxton AW, Tatter SB, Chan MD. Competing Risk Analysis of Neurologic versus Nonneurologic Death in Patients Undergoing Radiosurgical Salvage After

- Whole-Brain Radiation Therapy Failure: Who Actually Dies of Their Brain Metastases? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;92(5):1008–15. doi:10.1016/j.ijrobp.2015.04.032 Cited in: PubMed; PMID 26050609.
33. Shariat SF. A pan-European total cancer prevalence canvas: a benchmark for advancing strategic interventions. *Lancet Oncol.* 2024;25(3):266–7. doi:10.1016/S1470-2045(24)00089-5 Cited in: PubMed; PMID 38423039.
34. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA: a cancer journal for clinicians.* 2022;72(1):7–33. doi:10.3322/caac.21708 Cited in: PubMed; PMID 35020204.
35. Savitz ST, Chen RC, Sher DJ. Cost-effectiveness analysis of neurocognitive-sparing treatments for brain metastases. *Cancer.* 2015;121(23):4231–9. doi:10.1002/cncr.29642 Cited in: PubMed; PMID 26372146.
36. Cairncross JG, Kim JH, Posner JB. Radiation therapy for brain metastases. *Annals of Neurology.* 1980;7(6):529–41. doi:10.1002/ana.410070606 Cited in: PubMed; PMID 7436358.
37. Christiaans MH, Kelder JC, Arnoldus EPJ, Tijssen CC. Prediction of intracranial metastases in cancer patients with headache. *Cancer.* 2002;94(7):2063–8. doi:10.1002/cncr.10379 Cited in: PubMed; PMID 11932910.
38. Argyriou AA, Chroni E, Polychronopoulos P, Argyriou K, Papapetropoulos S, Corcondilas M, Lepoura N, Heras P. Headache characteristics and brain metastases prediction in cancer patients. *European Journal of Cancer Care.* 2006;15(1):90–5. doi:10.1111/j.1365-2354.2005.00621.x Cited in: PubMed; PMID 16441682.
39. Kaal ECA, Taphoorn MJB, Vecht CJ. Symptomatic management and imaging of brain metastases. *J Neurooncol.* 2005;75(1):15–20. doi:10.1007/s11060-004-8094-5 Cited in: PubMed; PMID 16215812.
40. Derks SHAE, van der Veldt AAM, Smits M. Brain metastases: the role of clinical imaging. *Br J Radiol.* 2022;95(1130):20210944. doi:10.1259/bjr.20210944 Cited in: PubMed; PMID 34808072.
41. Soffietti R, Abacioglu U, Baumert B, Combs SE, Kinhult S, Kros JM, Marosi C, Metellus P, Radbruch A, Villa Freixa SS, Brada M, Carapella CM, Preusser M, Le Rhun E, Rudà R, Tonn JC, Weber DC, Weller M. Diagnosis and treatment of

- brain metastases from solid tumors: guidelines from the European Association of Neuro-Oncology (EANO). *Neuro Oncol.* 2017;19(2):162–74. doi:10.1093/neuonc/now241 Cited in: PubMed; PMID 28391295.
42. Pope WB. Brain metastases: neuroimaging. *Handb Clin Neurol.* 2018;14989–112. doi:10.1016/B978-0-12-811161-1.00007-4 Cited in: PubMed; PMID 29307364.
43. Smirniotopoulos JG, Murphy FM, Rushing EJ, Rees JH, Schroeder JW. Patterns of contrast enhancement in the brain and meninges. *Radiographics.* 2007;27(2):525–51. doi:10.1148/rg.272065155 Cited in: PubMed; PMID 17374867.
44. Li AY, Gaebe K, Jerzak KJ, Cheema PK, Sahgal A, Das S. Intracranial Metastatic Disease: Present Challenges, Future Opportunities. *Front Oncol.* 2022;12855182. doi:10.3389/fonc.2022.855182 Cited in: PubMed; PMID 35330715.
45. Fiore G, Tariciotti L, Bertani GA, Gagliano D, D'Ammando A, Ampollini AM, Schisano L, Borsa S, Pluderi M, Locatelli M, Caroli M. Surgery vs. Radiosurgery for Patients with Localized Metastatic Brain Disease: A Systematic Review with Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Cancers.* 2023;15(15):3802. doi:10.3390/cancers15153802 Cited in: PubMed; PMID 37568618.
46. Byun J, Kim JH. Revisiting the Role of Surgical Resection for Brain Metastasis. *Brain Tumor Research and Treatment.* 2023;11(1):1–7. doi:10.14791/btrt.2022.0028 Cited in: PubMed; PMID 36762802.
47. Kocher M, Wittig A, Piroth MD, Treuer H, Seegenschmiedt H, Ruge M, Grosu A-L, Guckenberger M. Stereotactic radiosurgery for treatment of brain metastases. A report of the DEGRO Working Group on Stereotactic Radiotherapy. *Strahlenther Onkol.* 2014;190(6):521–32. doi:10.1007/s00066-014-0648-7 Cited in: PubMed; PMID 24715242.
48. Kamp MA, Slotty PJ, Cornelius JF, Steiger H-J, Rapp M, Sabel M. The impact of cerebral metastases growth pattern on neurosurgical treatment. *Neurosurg Rev.* 2018;41(1):77–86. doi:10.1007/s10143-016-0760-5 Cited in: PubMed; PMID 27392678.

49. Kamp MA, Dibué M, Santacroce A, Zella SM, Niemann L, Steiger H-J, Rapp M, Sabel M. The tumour is not enough or is it? Problems and new concepts in the surgery of cerebral metastases. *Ecancermedicalscience*. 2013;7306. doi:10.3332/ecancer.2013.306 Cited in: PubMed; PMID 23653671.
50. Shah HA, Leskinen S, Khilji H, Narayan V, Ben-Shalom N, D'Amico RS. Utility of 5-ALA for fluorescence-guided resection of brain metastases: a systematic review. *J Neurooncol*. 2022;160(3):669–75. doi:10.1007/s11060-022-04188-0 Cited in: PubMed; PMID 36370294.
51. Ng PR, Choi BD, Aghi MK, Nahed BV. Surgical advances in the management of brain metastases. *Neuro-Oncology Advances*. 2021;3(Suppl 5):v4-v15. doi:10.1093/noajnl/vdab130 Cited in: PubMed; PMID 34859228.
52. Gupta S, Dawood H, Giantini Larsen A, Fandino L, Knelson EH, Smith TR, Lee EQ, Aizer A, Dunn IF, Bi WL. Surgical and Peri-Operative Considerations for Brain Metastases. *Front Oncol*. 2021;11662943. doi:10.3389/fonc.2021.662943 Cited in: PubMed; PMID 34026641.
53. Lassen B, Helseth E, Rønning P, Scheie D, Johannesen TB, Mæhlen J, Langmoen IA, Meling TR. Surgical mortality at 30 days and complications leading to recraniotomy in 2630 consecutive craniotomies for intracranial tumors. *Neurosurgery*. 2011;68(5):1259-68; discussion 1268-9. doi:10.1227/NEU.0b013e31820c0441 Cited in: PubMed; PMID 21273920.
54. Berthelsen AK, Dobbs J, Kjellén E, Landberg T, Möller TR, Nilsson P, Specht L, Wambersie A. What's new in target volume definition for radiologists in ICRU Report 71? How can the ICRU volume definitions be integrated in clinical practice? *Cancer Imaging*. 2007;7(1):104–16. doi:10.1102/1470-7330.2007.0013 Cited in: PubMed; PMID 17594916.
55. Soffietti R, Pellerino A, Bruno F, Mauro A, Rudà R. Neurotoxicity from Old and New Radiation Treatments for Brain Tumors. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(13):10669. doi:10.3390/ijms241310669 Cited in: PubMed; PMID 37445846.
56. Shaaban SG, LeCompte MC, Kleinberg LR, Redmond KJ, Page BR. Recognition and Management of the Long-term Effects of Cranial Radiation. *Curr. Treat. Options in Oncol*. 2023;24(7):880–91. doi:10.1007/s11864-023-01078-z Cited in: PubMed; PMID 37145381.

57. Lehrer EJ, Jones BM, Dickstein DR, Green S, Germano IM, Palmer JD, Laack N, Brown PD, Gondi V, Wefel JS, Sheehan JP, Trifiletti DM. The Cognitive Effects of Radiotherapy for Brain Metastases. *Front Oncol.* 2022;12893264. doi:10.3389/fonc.2022.893264 Cited in: PubMed; PMID 35847842.
58. Wu A, Colón GR, Lim M. Quality of Life and Role of Palliative and Supportive Care for Patients With Brain Metastases and Caregivers: A Review. *Frontiers in neurology.* 2022;13806344. doi:10.3389/fneur.2022.806344 Cited in: PubMed; PMID 35250815.
59. Marupudi NI, Han JE, Li KW, Renard VM, Tyler BM, Brem H. Paclitaxel: a review of adverse toxicities and novel delivery strategies. *Expert Opinion on Drug Safety.* 2007;6(5):609–21. doi:10.1517/14740338.6.5.609 Cited in: PubMed; PMID 17877447.
60. Nicolson GL, Conklin KA. Reversing mitochondrial dysfunction, fatigue and the adverse effects of chemotherapy of metastatic disease by molecular replacement therapy. *Clin Exp Metastasis.* 2008;25(2):161–9. doi:10.1007/s10585-007-9129-z Cited in: PubMed; PMID 18058028.
61. Santos MLC, Brito BB de, Da Silva FAF, Botelho, Anelise Costa dos Santos, Melo FF de. Nephrotoxicity in cancer treatment: An overview. *World Journal of Clinical Oncology.* 2020;11(4):190–204. doi:10.5306/wjco.v11.i4.190 Cited in: PubMed; PMID 32355641.
62. Himpe J, Lammerant S, van den Bergh L, Lapeire L, Roo C de. The Impact of Systemic Oncological Treatments on the Fertility of Adolescents and Young Adults-A Systematic Review. *Life.* 2023;13(5):1209. doi:10.3390/life13051209 Cited in: PubMed; PMID 37240854.
63. Yu Y, Zhao J, Xu J, Bai R, Gu Z, Chen X, Wang J, Jin X, Gu G. Research Progress on the Cardiotoxicity of EGFR-TKIs in Non-Small Cell Lung Cancer. *Curr. Treat. Options in Oncol.* 2023;24(12):1935–47. doi:10.1007/s11864-023-01150-8 Cited in: PubMed; PMID 38153687.
64. Anker CJ, Grossmann KF, Atkins MB, Suneja G, Tarhini AA, Kirkwood JM. Avoiding Severe Toxicity From Combined BRAF Inhibitor and Radiation Treatment: Consensus Guidelines from the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016;95(2):632–46. doi:10.1016/j.ijrobp.2016.01.038 Cited in: PubMed; PMID 27131079.

65. Welsh SJ, Corrie PG. Management of BRAF and MEK inhibitor toxicities in patients with metastatic melanoma. *Therapeutic advances in medical oncology*. 2015;7(2):122–36. doi:10.1177/1758834014566428 Cited in: PubMed; PMID 25755684.
66. Berghoff AS, Venur VA, Preusser M, Ahluwalia MS. Immune Checkpoint Inhibitors in Brain Metastases: From Biology to Treatment. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2016;35e116-22. doi:10.1200/EDBK\_100005 Cited in: PubMed; PMID 27249713.
67. Fujiwara Y, Horita N, Adib E, Zhou S, Nassar AH, Asad ZUA, Cortellini A, Naqash AR. Treatment-related adverse events, including fatal toxicities, in patients with solid tumours receiving neoadjuvant and adjuvant immune checkpoint blockade: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Oncol*. 2024;25(1):62–75. doi:10.1016/S1470-2045(23)00524-7 Cited in: PubMed; PMID 38012893.
68. Yoo KH, Park DJ, Choi JH, Marianayagam NJ, Lim M, Meola A, Chang SD. Optimizing the synergy between stereotactic radiosurgery and immunotherapy for brain metastases. *Front Oncol*. 2023;131223599. doi:10.3389/fonc.2023.1223599 Cited in: PubMed; PMID 37637032.
69. Sperduto PW, Mesko S, Li J, Cagney D, Aizer A, Lin NU, Nesbit E, Kruser TJ, Chan J, Braunstein S, Lee J, Kirkpatrick JP, Breen W, Brown PD, Shi D, Shih HA, Soliman H, Sahgal A, Shanley R, Sperduto WA, Lou E, Everett A, Boggs DH, Masucci L, Roberge D, Remick J, Plichta K, Buatti JM, Jain S, Gaspar LE, Wu C-C, Wang TJC, Bryant J, Chuong M, An Y, Chiang V, Nakano T, Aoyama H, Mehta MP. Survival in Patients With Brain Metastases: Summary Report on the Updated Diagnosis-Specific Graded Prognostic Assessment and Definition of the Eligibility Quotient. *J Clin Oncol*. 2020;38(32):3773–84. doi:10.1200/JCO.20.01255 Cited in: PubMed; PMID 32931399.
70. Steindl A, Brunner TJ, Heimbach K, Schweighart K, Moser GM, Niziolek HM, Moor E, Kreminger J, Starzer AM, Dieckmann K, Gatterbauer B, Widhalm G, Preusser M, Berghoff AS. Changing characteristics, treatment approaches and survival of patients with brain metastasis: data from six thousand and thirty-one individuals over an observation period of 30 years. *Eur J Cancer*. 2022;162170–81. doi:10.1016/j.ejca.2021.12.005 Cited in: PubMed; PMID 34998049.

71. Ribeiro LM, Bomtempo FF, Rocha RB, Telles JPM, Neto EB, Figueiredo EG. Development and adaptations of the Graded Prognostic Assessment (GPA) scale: a systematic review. *Clin Exp Metastasis*. 2023;40(6):445–63. doi:10.1007/s10585-023-10237-3 Cited in: PubMed; PMID 37819546.
72. Sperduto PW, Berkey B, Gaspar LE, Mehta M, Curran W. A new prognostic index and comparison to three other indices for patients with brain metastases: an analysis of 1,960 patients in the RTOG database. *International Journal of Radiation Oncology\*Biology\*Physics*. 2008;70(2):510–4. doi:10.1016/j.ijrobp.2007.06.074 Cited in: PubMed; PMID 17931798.
73. Sperduto PW, De B, Li J, Carpenter D, Kirkpatrick J, Milligan M, Shih HA, Kutuk T, Kotecha R, Higaki H, Otsuka M, Aoyama H, Bourgoin M, Roberge D, Dajani S, Sachdev S, Gainey J, Buatti JM, Breen W, Brown PD, Ni L, Braunstein S, Gallitto M, Wang TJC, Shanley R, Lou E, Shiao J, Gaspar LE, Tanabe S, Nakano T, An Y, Chiang V, Zeng L, Soliman H, Elhalawani H, Cagney D, Thomas E, Boggs DH, Ahluwalia MS, Mehta MP. Graded Prognostic Assessment (GPA) for Patients With Lung Cancer and Brain Metastases: Initial Report of the Small Cell Lung Cancer GPA and Update of the Non-Small Cell Lung Cancer GPA Including the Effect of Programmed Death Ligand 1 and Other Prognostic Factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2022;114(1):60–74. doi:10.1016/j.ijrobp.2022.03.020 Cited in: PubMed; PMID 35331827.
74. Fadul CE, Sarai G, Bovi JA, Thomas AA, Novicoff W, Anderson R, Amidon RF, Schuetz S, Singh R, Chang A, Gentzler RD, Gaughan EM, Sheehan JP. Relevance of the Updated Recursive Partitioning Analysis (U-RPA) Classification in the Contemporary Care of Patients with Brain Metastases. *Cancers*. 2023;15(12):3255. doi:10.3390/cancers15123255 Cited in: PubMed; PMID 37370865.
75. Jagannathan J, Sherman JH, Mehta GU, Chin LS. Radiobiology of brain metastasis: applications in stereotactic radiosurgery. *Neurosurgical Focus*. 2007;22(3):E4. doi:10.3171/foc.2007.22.3.5 Cited in: PubMed; PMID 17608357.
76. Noël G, Simon JM, Valéry C-A, Cornu P, Boissérie G, Hasboun D, Ledu D, Tep B, Delattre J-Y, Marsault C, Baillet F, Mazon J-J. Radiosurgery for brain metastasis: impact of CTV on local control. *Radiotherapy and Oncology*. 2003;68(1):15–21. doi:10.1016/S0167-8140(03)00207-X

77. Küsters B, Westphal JR, Smits D, Ruiter DJ, Wesseling P, Keilholz U, Waal RM de. The pattern of metastasis of human melanoma to the central nervous system is not influenced by integrin  $\alpha\beta 3$  expression. *Int. J. Cancer*. 2001;92(2):176–80. doi:10.1002/1097-0215(200102)9999:9999<:AID-IJC1173>3.0.CO;2-L
78. Küsters B, Leenders WPJ, Wesseling P, Smits D, Verrijp K, Ruiter DJ, Peters JPW, van der Kogel AJ, Waal RMW de. Vascular endothelial growth factor-A(165) induces progression of melanoma brain metastases without induction of sprouting angiogenesis. *Cancer Res* [Internet]. 2002;62(2):341–5. Available from: <https://cancerres.aacrjournals.org/content/62/2/341.long> Cited in: PubMed; PMID 11809675.
79. Leenders W, Küsters B, Pikkemaat J, Wesseling P, Ruiter D, Heerschap A, Barentsz J, Waal RMW de. Vascular endothelial growth factor-A determines detectability of experimental melanoma brain metastasis in GD-DTPA-enhanced MRI. *International Journal of Cancer*. 2003;105(4):437–43. doi:10.1002/ijc.11102 Cited in: PubMed; PMID 12712432.
80. Leenders WPJ, Küsters B, Verrijp K, Maass C, Wesseling P, Heerschap A, Ruiter D, Ryan A, Waal R de. Antiangiogenic therapy of cerebral melanoma metastases results in sustained tumor progression via vessel co-option. *Clin Cancer Res*. 2004;10(18 Pt 1):6222–30. doi:10.1158/1078-0432.CCR-04-0823 Cited in: PubMed; PMID 15448011.
81. Neves S, Mazal PR, Wanschitz J, Rudnay AC, Drlicek M, Czech T, Wüstinger C, Budka H. Pseudogliomatous growth pattern of anaplastic small cell carcinomas metastatic to the brain. *Clinical neuropathology* [Internet]. 2001;20(1):38–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11220694/> Cited in: PubMed; PMID 11220694.
82. Baumert BG, Rutten I, Dehing-Oberije C, Twijnstra A, Dirx MJM, Debougnoux-Huppertz RMTL, Lambin P, Kubat B. A pathology-based substrate for target definition in radiosurgery of brain metastases. *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics*. 2006;66(1):187–94. doi:10.1016/j.ijrobp.2006.03.050 Cited in: PubMed; PMID 16814946.
83. Berghoff AS, Rajky O, Winkler F, Bartsch R, Furtner J, Hainfellner JA, Goodman SL, Weller M, Schittenhelm J, Preusser M. Invasion patterns in brain

- metastases of solid cancers. *Neuro Oncol.* 2013;15(12):1664–72. doi:10.1093/neuonc/not112 Cited in: PubMed; PMID 24084410.
84. Justyna Tabaka, Przemysław Nowacki, Juliusz Pankowski. The interaction between lung cancer metastases to the brain and their surroundings. *Folia Neuropathol* [Internet]. 2006 [cited 2021 Jul 21];44(1):42–9. Available from: <https://www.termedia.pl/The-interaction-between-lung-cancer-metastases-to-the-brain-and-their-surroundings,20,5686,1,1.html>
85. Kamp MA, Grosser P, Felsberg J, Slotty PJ, Steiger H-J, Reifenberger G, Sabel M. 5-aminolevulinic acid (5-ALA)-induced fluorescence in intracerebral metastases: a retrospective study. *Acta Neurochir.* 2012;154(2):223-8; discussion 228. doi:10.1007/s00701-011-1200-5 Cited in: PubMed; PMID 22080159.
86. Raore B, Schniederjan M, Prabhu R, Brat DJ, Shu H-K, Olson JJ. Metastasis infiltration: an investigation of the postoperative brain-tumor interface. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81(4):1075–80. doi:10.1016/j.ijrobp.2010.07.034 Cited in: PubMed; PMID 20971574.
87. Fiss I, Hussein A, Barrantes-Freer A, Sperling S, Hernandez-Duran S, Wolfert C, Pukrop T, Ninkovic M, Bleckmann A, Rohde V, Mielke D, Schatlo B. Cerebral metastases: do size, peritumoral edema, or multiplicity predict infiltration into brain parenchyma? *Acta Neurochir.* 2019;161(5):1037–45. doi:10.1007/s00701-019-03842-3 Cited in: PubMed; PMID 30877471.
88. Schatlo B, Stockhammer F, Barrantes-Freer A, Bleckmann A, Siam L, Pukrop T, Rohde V. 5-Aminolevulinic Acid Fluorescence Indicates Perilesional Brain Infiltration in Brain Metastases. *World Neurosurgery: X.* 2020;5100069. doi:10.1016/j.wnsx.2019.100069 Cited in: PubMed; PMID 32095783.
89. Mercea PA, Mischkulnig M, Kiesel B, Wadiura LI, Roetzer T, Prihoda R, Heicappell P, Kreminger J, Furtner J, Woehrer A, Preusser M, Roessler K, Berghoff AS, Widhalm G. Prognostic Value of 5-ALA Fluorescence, Tumor Cell Infiltration and Angiogenesis in the Peritumoral Brain Tissue of Brain Metastases. *Cancers.* 2021;13(4):603. doi:10.3390/cancers13040603 Cited in: PubMed; PMID 33546427.
90. Fernández Moro C, Bozóky B, Gerling M. Growth patterns of colorectal cancer liver metastases and their impact on prognosis: a systematic review. *BMJ Open*

- Gastroenterology. 2018;5(1):e000217. doi:10.1136/bmjgast-2018-000217 Cited in: PubMed; PMID 30073092.
91. Shiono S, Ishii G, Nagai K, Yoshida J, Nishimura M, Murata Y, Tsuta K, Nishiwaki Y, Kodama T, Ochiai A. Histopathologic prognostic factors in resected colorectal lung metastases. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2005;79(1):278-82; discussion 283. doi:10.1016/j.athoracsur.2004.06.096 Cited in: PubMed; PMID 15620957.
  92. Kamp MA, Rapp M, Slotty PJ, Turowski B, Sadat H, Smuga M, Dibué-Adjei M, Steiger H-J, Szelényi A, Sabel M. Incidence of local in-brain progression after supramarginal resection of cerebral metastases. *Acta Neurochir*. 2015;157(6):905-10; discussion 910-1. doi:10.1007/s00701-015-2405-9 Cited in: PubMed; PMID 25845550.
  93. Kamp MA, Dibué M, Niemann L, Reichelt DC, Felsberg J, Steiger H-J, Szelényi A, Rapp M, Sabel M. Proof of principle: supramarginal resection of cerebral metastases in eloquent brain areas. *Acta Neurochir*. 2012;154(11):1981–6. doi:10.1007/s00701-012-1463-5 Cited in: PubMed; PMID 22875595.
  94. Yoo H, Kim YZ, Nam BH, Shin SH, Yang HS, Lee JS, Zo JI, Lee SH. Reduced local recurrence of a single brain metastasis through microscopic total resection. *Journal of Neurosurgery*. 2009;110(4):730–6. doi:10.3171/2008.8.JNS08448 Cited in: PubMed; PMID 19072310.
  95. Soltys SG, Adler JR, Lipani JD, Jackson PS, Choi CYH, Puataweepong P, White S, Gibbs IC, Chang SD. Stereotactic radiosurgery of the postoperative resection cavity for brain metastases. *International Journal of Radiation Oncology\*Biology\*Physics*. 2008;70(1):187–93. doi:10.1016/j.ijrobp.2007.06.068 Cited in: PubMed; PMID 17881139.
  96. Nataf F, Schlienger M, Liu Z, Foulquier JN, Grès B, Orthuon A, Vannetzel JM, Escudier B, Meder J-F, Roux FX, Touboul E. Radiosurgery with or without A 2-mm margin for 93 single brain metastases. *International Journal of Radiation Oncology\*Biology\*Physics*. 2008;70(3):766–72. doi:10.1016/j.ijrobp.2007.11.002 Cited in: PubMed; PMID 18262089.
  97. Diehn M, Nardini C, Wang DS, McGovern S, Jayaraman M, Liang Y, Aldape K, Cha S, Kuo MD. Identification of noninvasive imaging surrogates for brain tumor

- gene-expression modules. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(13):5213–8. doi:10.1073/pnas.0801279105 Cited in: PubMed; PMID 18362333.
98. Itakura H, Achrol AS, Mitchell LA, Loya JJ, Liu T, Westbroek EM, Feroze AH, Rodriguez S, Echegaray S, Azad TD, Yeom KW, Napel S, Rubin DL, Chang SD, Harsh GR, Gevaert O. Magnetic resonance image features identify glioblastoma phenotypic subtypes with distinct molecular pathway activities. *Science translational medicine*. 2015;7(303):303ra138. doi:10.1126/scitranslmed.aaa7582 Cited in: PubMed; PMID 26333934.
99. Spanberger T, Berghoff AS, Dinhof C, Ilhan-Mutlu A, Magerle M, Hutterer M, Pichler J, Wöhrer A, Hackl M, Widhalm G, Hainfellner JA, Dieckmann K, Marosi C, Birner P, Prayer D, Preusser M. Extent of peritumoral brain edema correlates with prognosis, tumoral growth pattern, HIF1a expression and angiogenic activity in patients with single brain metastases. *Clin Exp Metastasis*. 2013;30(4):357–68. doi:10.1007/s10585-012-9542-9 Cited in: PubMed; PMID 23076770.
100. Yushkevich PA, Piven J, Hazlett HC, Smith RG, Ho S, Gee JC, Gerig G. User-guided 3D active contour segmentation of anatomical structures: significantly improved efficiency and reliability. *NeuroImage*. 2006;31(3):1116–28. doi:10.1016/j.neuroimage.2006.01.015 Cited in: PubMed; PMID 16545965.
101. ITK-SNAP. TutorialSectionIntroductionToAutomatic [Internet]. 2021 [updated 2021 Sep 13]. Available from: <http://www.itksnap.org/pmwiki/pmwiki.php?n=Documentation.TutorialSectionIntroductionToAutomatic#Init>
102. ITK-SNAP. TutorialSectionRegionSegmentation [Internet]. 2021 [updated 2021 Sep 13]. Available from: <http://www.itksnap.org/pmwiki/pmwiki.php?n=Documentation.TutorialSectionRegionSegmentation>
103. ITK-SNAP. TutorialSectionEdgeBasedSegmentation [Internet]. 2021 [updated 2021 Sep 13]. Available from: <http://www.itksnap.org/pmwiki/pmwiki.php?n=Documentation.TutorialSectionEdgeBasedSegmentation>
104. Berghoff AS, Schur S, Füreder LM, Gatterbauer B, Dieckmann K, Widhalm G, Hainfellner J, Zielinski CC, Birner P, Bartsch R, Preusser M. Descriptive

- statistical analysis of a real life cohort of 2419 patients with brain metastases of solid cancers. *ESMO Open*. 2016;1(2):e000024. doi:10.1136/esmoopen-2015-000024 Cited in: PubMed; PMID 27843591.
105. Dasgupta A, Co J, Winter J, Millar B-A, Laperriere N, Tsang DS, van Prooijen M, Damyanovich A, Heaton R, Coolens C, Bernstein M, Kongkham P, Zadeh G, Berlin A, Conrad T, Moraes FY, Shultz DB. Clinicopathologic and Treatment Features of Long-Term Surviving Brain Metastasis Patients. *Current Oncology*. 2021;28(1):549–59. doi:10.3390/curroncol28010054 Cited in: PubMed; PMID 33477698.
106. Blazquez R, Proescholdt MA, Klausner M, Schebesch K-M, Doenitz C, Heudobler D, Stange L, Riemenschneider MJ, Bumes E, Rosengarth K, Schicho A, Schmidt N-O, Brawanski A, Pukrop T, Wendl C. Breakouts-A Radiological Sign of Poor Prognosis in Patients With Brain Metastases. *Front Oncol*. 2022;12849880. doi:10.3389/fonc.2022.849880 Cited in: PubMed; PMID 35444944.
107. Wang T-W, Hsu M-S, Lee W-K, Pan H-C, Yang H-C, Lee C-C, Wu Y-T. Brain metastasis tumor segmentation and detection using deep learning algorithms: A systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol*. 2024;190110007. doi:10.1016/j.radonc.2023.110007 Cited in: PubMed; PMID 37967585.
108. Lambin P, Rios-Velazquez E, Leijenaar R, Carvalho S, van Stiphout RGPM, Granton P, Zegers CML, Gillies R, Boellard R, Dekker A, Aerts HJWL. Radiomics: extracting more information from medical images using advanced feature analysis. *Eur J Cancer*. 2012;48(4):441–6. doi:10.1016/j.ejca.2011.11.036 Cited in: PubMed; PMID 22257792.
109. Nowakowski A, Lahijanian Z, Panet-Raymond V, Siegel PM, Petrecca K, Maleki F, Dankner M. Radiomics as an emerging tool in the management of brain metastases. *Neuro-Oncology Advances*. 2022;4(1):vdac141. doi:10.1093/noajnl/vdac141 Cited in: PubMed; PMID 36284932.

## 9 Danksagung

An erster Stelle gilt mein besonderer Dank für die allzeit kompetente und zuverlässige Betreuung meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Andreas Schicho, welcher sich persönlich für die fortlaufende Entwicklung des Projekts einsetzte und mir durch sein regelmäßiges Feedback wichtigen Input für die praktische und ideelle Umsetzung der verschiedenen Arbeitsschritte lieferte. Auch bedanke ich mich für die Organisation des Zugriffs auf die für die Arbeit notwendigen klinischen Daten.

Ferner gilt mein Dank der Leiterin des neuroradiologischen Zentrums, Frau Prof. Dr. Christina Wendl, für das zur Verfügung Stellen entsprechender Daten, sowie Herrn Prof. Dr. Christian Stroszczyński für die Möglichkeit, meine Doktorarbeit am Lehrstuhl für Röntgendiagnostik anfertigen zu dürfen. Darüber hinaus möchte ich mich bei Herrn Thomas Wagner für die Bereitstellung der im Rahmen dieser Arbeit genutzten in-House Software und KI-Anwendung bedanken.

Schließlich bedanke ich mich bei meiner Familie und meinen Freunden, welche mich auf meinem Weg durch das Studium und darüber hinaus bis zur Fertigstellung der Dissertation begleitet haben und mir dabei als wichtiger Rückhalt dienten.

## 10 Lebenslauf