



FAKULTÄT FÜR INFORMATIK
INSTITUT FÜR SIMULATION UND GRAFIK
ARBEITSGRUPPE VISUALISIERUNG

Diplomarbeit

Erprobung, Weiterentwicklung und Vergleich von Clusteringtechniken
für die Visuelle Analyse von Tumorherden

Verfasser:

Sandra Podlech

Vorgelegt am:

16.11.2011

Gutachter:

Prof. Dr.-Ing. Bernhard Preim

Prof. Dr. Myra Spiliopoulou

Betreuer:

Dr.-Ing. Steffen Oeltze

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	V
Tabellenverzeichnis	VII
Abkürzungsverzeichnis	IX
1 Einleitung	1
1.1 Motivation	1
1.2 Zielstellung	2
1.3 Gliederung der Arbeit	2
2 Medizinische Grundlagen	5
2.1 Anatomie der weiblichen Brust	5
2.2 Tumoren	6
2.2.1 Brusttumoren	6
2.3 Medizinische Bildgebung	9
2.3.1 Mammographie	9
2.3.2 Magnetresonanztomographie (MRT)	10
2.4 Perfusionsdiagnostik	11
2.4.1 Bildakquirierung	13
2.4.2 Vorverarbeitung der Bilddaten	14
2.4.3 Berechnung und Analyse der Relative Enhancement-Kurven	17
3 Technische Grundlagen	21
3.1 Verwendete Techniken	21
3.1.1 Clusteringalgorithmen	21
3.1.2 Segmentierungsmethoden	29
3.2 Verwandte Arbeiten	31
3.2.1 Klassifizierung und Visualisierung von Tumoren mit der Drei- Zeitschrittmethode	32
3.2.2 Clustering auf dynamischen Daten	33
3.2.3 Segmentierung von Perfusionsdaten	37
4 Konzept	41
4.1 Eingabeparameter	42
4.2 Korrelations- und Hauptkomponentenanalyse	44
4.3 Algorithmenwahl	47
4.4 Klassifizierung der Tumoren	51

4.5	Evaluierung	54
5	Evaluierung	57
5.1	Verwendete Tumordaten	57
5.2	Evaluierung der Clustering- und Segmentierungsergebnisse	59
5.2.1	Evaluierung von Clusteringergebnissen	59
5.2.2	Kriterien für die Evaluierung der Clustering- und Segmentierungsergebnisse	59
5.2.3	Ergebnisse	62
5.2.4	Zusammenfassung	68
5.3	Evaluierung der Tumorklassifizierung	69
5.3.1	Kriterien	69
5.3.2	Klassifizierungsergebnisse	70
5.4	Einschätzung der verwendeten Algorithmen	73
5.4.1	K-Means	73
5.4.2	DBSCAN	74
5.4.3	Region Merging	74
6	Zusammenfassung und Ausblick	75
6.1	Zusammenfassung	75
6.2	Ausblick	76
A	Anhang	79
	Literaturverzeichnis	89
	Selbstständigkeitserklärung	93

Abbildungsverzeichnis

2.1	Oberflächliche Anatomie der Brust	5
2.2	Lokalisation und Häufigkeit des primären Mammakarzinoms	7
2.3	Beispiel für Perfusion	12
2.4	Brust-MRT-Perfusions-Aufnahmen einer Schicht mit und ohne Kontrastmittel	14
2.5	Vorverarbeitungsschritt: Registrierung	15
2.6	Relative Enhancement-Kurven zweier unterschiedlicher Regionen mit vier Zeitpunkten	17
2.7	Relative Enhancement-Kurven	19
2.8	Schematische Darstellung einer Relative Enhancement-Kurve	20
3.1	Partitionierung von $n = 20$ Objekten in $k = 3$ Cluster.	22
3.2	Dendrogramm für Hierarchisches Clustering.	23
3.3	Darstellung Kernobjekt.	24
3.4	(Direkte) Dichte-Erreichbarkeit und Dichte-Verbundenheit	26
3.5	Beispiel für Algorithmus DBSCAN.	28
3.6	Region Adjacency Graph.	30
3.7	Beispiel für Algorithmus Region Merging.	31
3.8	Beispiel für maligne und benigne Tumoren mit einer Fuzzy-C-Means-Methode.	34
3.9	Beispiel eines Region Mergings	38
4.1	Schritte des Konzepts	41
4.2	Berechnung MTT	43
4.3	Beispiel eines Ergebnisses einer Korrelationsanalyse	45
4.4	Beispiel eines Ergebnisses einer Hauptkomponentenanalyse	46
4.5	Beispiel K-Means mit $k = 3$ Clustern aus denen sechs Regionen werden.	50
4.6	Beispiel zur Verdeutlichung der angepassten 3TP-Methode	52
4.7	Klassifizierung der RE Kurvenform mit der angepassten 3TP-Methode	53
4.8	Darstellung der Ergebnisse	55
5.1	Beispiel für die Berechnung der Evaluierungsindizes	61
5.2	Verschiedene Algorithmen-Konfigurationen für einen Beispieldatensatz.	63
5.3	Gemittelte Randindizes von jeweils einer Algorithmen-Konfiguration zu allen anderen Algorithmen-Konfigurationen	64
5.4	Gemittelte Jaccardkoeffizienten von jeweils einer Algorithmen-Konfiguration zu allen anderen Algorithmen-Konfigurationen	66

5.5	Gemittelte <i>Purity</i> von jeweils einer Algorithmus-Konfiguration zu allen anderen Algorithmen-Konfigurationen	68
6.1	Gegenüberstellung und Visualisierung der Parameterwerte.	77

Tabellenverzeichnis

3.1	Vor- und Nachteile des K-Means, DBSCAN und Region Merging. . .	32
5.1	Parametereinstellungen und Eingabeparameter der bei der Evaluierung verwendeten Algorithmen.	58
5.2	<i>Randindizes</i> für das Clustering auf den ausgewählten Perfusionsparametern.	62
5.3	<i>Randindizes</i> für das Clustering auf den Hauptkomponenten mit der meisten Information.	64
5.4	<i>Jaccardkoeffizienten</i> für das Clustering auf den ausgewählten Perfusionsparametern.	65
5.5	<i>Jaccardkoeffizienten</i> für das Clustering auf den Hauptkomponenten mit der meisten Information.	66
5.6	<i>Purity</i> für das Clustering auf den ausgewählten Perfusionsparametern.	67
5.7	<i>Purity</i> für das Clustering auf den Hauptkomponenten mit der meisten Information.	68
5.8	Ergebnisse der Klassifizierung des Clustering auf den ausgewählten Perfusionsparametern.	70
5.9	Ergebnisse der Klassifizierung des Clustering auf den Hauptkomponenten mit der meisten Information.	71
5.10	Ergebnisse der Klassifizierung auf den Ergebnissen des Region Merging	71
5.11	Überblick der Klassifizierung	72
A.1	Klassifizierung der Tumoren auf den Ergebnissen von K-Means mit den Hauptkomponenten mit der meisten Information.	80
A.2	Klassifizierung der Tumoren auf den Ergebnissen von DBSCAN mit den Hauptkomponenten mit der meisten Information.	81
A.3	Klassifizierung der Tumoren auf den Ergebnissen von K-Means mit den Perfusionsparametern.	82
A.4	Klassifizierung der Tumoren auf den Ergebnissen von DBSCAN mit den Perfusionsparametern.	83
A.5	Klassifizierung der Tumoren auf den Ergebnissen des Region Merging.	84
A.6	Verwendete Tumoren mit den verwendeten Perfusionsparametern und Hauptkomponenten (PC)	85
A.7	<i>Randindex</i> für alle ausgewerteten Algorithmen	86
A.8	<i>Jaccardkoeffizient</i> für alle ausgewerteten Algorithmen	87
A.9	<i>Purity</i> für alle ausgewerteten Algorithmen	88

Abkürzungsverzeichnis

3TP	Three Time Point
BRCA	Breast Cancer
rBF	relativer Blutfluss (relative Blood Flow)
rBV	relatives Blutvolumen (relative Blood Volume)
CCA	Connected Component Analysis
CKC	Characteristic kinetic curve
DBSCAN	Density Based Spatial Clustering of Application with Noise
DCE-MRI	Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging
DSC-MRI	Dynamic susceptibility contrast magnetic resonance imaging
FCM	Fuzzy C-Means
FFD	Freiform-Deformation
GUI	Graphical User Interface
HSL	Hue Saturation Lightness
MRT	Magnetresonanztomographie
MITR	Mean Intensity to Time Ratio
MTT	Mean Transit Time
PCA	Principal Component Analysis
PE	Peak Enhancement
PTC	Pixel Time Course
RE	Relative Enhancement
RAG	Region Adjacency Graph
ROI	Region of Interest
SOM	Self-Organizing Maps
SVM	Support Vector Machine
TTP	Time to Peak
VQ	Vektorquantisierung
WHO	World Health Organisation

1 Einleitung

1.1 Motivation

Die häufigste Krebserkrankung bei Frauen ist das Mammakarzinom. Durch diesen malignen (bösartigen) Tumor sterben in den westlichen Industrieländern mehr Frauen als durch irgendeinen anderen Tumor. Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt bei ca. 56 Jahren und etwa jede 17. Frau wird an dieser Krebsart leiden [27].

Ursache jeder Tumorerkrankung sind Veränderungen im Erbmaterial der primären Tumorzelle, wie beispielsweise Mutationen. Zum größten Teil erfolgen tumorinduzierte Mutationen in Körperzellen, deren Chromosomen nicht vererbt werden. Fünf bis zehn Prozent der Krebserkrankungen beruhen dennoch auf vererbten genetischen Defekten. Zwar wird zwischen vielen Krebserkrankungen unterschieden, dennoch gehen diese jeweils aus einer bestimmten Zelle hervor, die sich aufgrund genetischer Veränderungen in eine unkontrolliert wachsende Tumorzelle umgewandelt hat [35]. Das frühzeitige Erkennen von malignen Tumoren ist wichtig, um das lokale Tumorstadium und die Metastasierung von Tumorzellen zu hemmen.

Das Standardverfahren zur Früherkennung von Brustkrebs ist die Mammographie [15]. Mit diesem Verfahren können sehr kleine und noch nicht ertastbare Gewebeveränderungen erkannt werden. Liefern diese Aufnahmen kein eindeutiges Ergebnis, kann eine Perfusions-Magnetresonanztomographie (Perfusions-MRT) eingesetzt werden, um einen genaueren Einblick in das Körperinnere zu erhalten [41]. Dazu wird dem Patienten ein Kontrastmittel injiziert, welches mit dem Blut zu den Organen transportiert wird und in den zeitlich versetzten MRT-Aufnahmen Intensitätsänderungen hervorruft. Somit wird der Kontrast von verändertem zu normalen Gewebe besser sichtbar.

Die klinische Auswertung solcher MRT-Aufnahmen basiert auf der Analyse von Relative Enhancement-Kurven (RE-Kurven), die durch das Abtragen der Intensitäten räumlich korrespondierender Voxel oder Regionen gegen die Zeit ermittelt werden. Aus den RE-Kurven lassen sich weiterhin Kurvenparameter ableiten, die zur Analyse beitragen können. Die RE-Kurven können anschließend in verschiedene Kurventypen eingeteilt werden. Charakteristisch für maligne Tumoren sind Kurven vom Typ *Wash-Out* [20], weshalb es wichtig ist, Regionen mit diesem Kurventyp zu identifizieren.

1.2 Zielstellung

Ziel dieser Diplomarbeit ist die Untersuchung von Tumoren mit den zwei Clustering-techniken K-Means und DBSCAN sowie der Segmentierungsmethode Region Merging. Diese Methoden unterteilen einen Tumor in Bereiche unterschiedlicher Durchblutung und sollen deswegen erprobt, weiterentwickelt und miteinander verglichen werden. Die Verfahren werden sowohl auf den aus den Relative Enhancement-Kurven abgeleiteten Perfusionsparametern als auch auf den Ergebnissen einer statistischen Analyse angewendet.

Für die Evaluierung werden 20 kleine maligne (bösartige) und benigne (gutartige) Brusttumoren verwendet, die mittels einer Perfusions-Magnetresonanztomographie akquiriert wurden. Für jeden Tumor ist aus einer histopathologischen Untersuchung bekannt, ob es sich um eine gutartige oder bösartige Gewebeveränderung handelt. Anhand der Ergebnisse aus dem Clustering wird eine Einschätzung der Tumoren vorgenommen. Dabei spielt die Heterogenität der Tumoren eine Rolle. Es wird untersucht, wie gut diese Zuordnung mit den Ergebnissen aus der Biopsie korreliert. Des Weiteren sollen die verschiedenen Techniken miteinander verglichen und eingeschätzt werden. Dabei spielen die Fähigkeit zur Erkennung und Behandlung von Ausreißern sowie die vom Nutzer veränderbaren Parameter eine Rolle.

Die Implementierung soll auf Basis eines bestehenden Frameworks in MATLAB vorgenommen werden.

1.3 Gliederung der Arbeit

Diese Diplomarbeit ist in folgenden Kapitel gegliedert:

Kapitel 2 In diesem Kapitel werden grundlegende Kenntnisse zum Verständnis der Arbeit vorgestellt. Zunächst werden die medizinischen Grundlagen zur Anatomie der Brust und Brusttumoren erläutert. Anschließend wird die medizinischen Bildgebung zur Identifikation von Brusttumoren dargelegt. Dazu wird auf das Standardverfahren Mammographie und anschließend auf die Magnetresonanztomographie eingegangen. Im Anschluss wird die Perfusionsdiagnostik, die den in dieser Arbeit verwendeten Daten zu Grunde liegt, erklärt.

Kapitel 3 Das dritte Kapitel beschreibt zunächst die verwendeten Clustering-techniken K-Means und DBSCAN sowie das Segmentierungsverfahren Region Merging. Im Anschluss daran werden verwandte Arbeiten vorgestellt. Dazu zählen die Drei-Zeitschritt-Methode, die zum Klassifizieren der Tumoren genutzt wird, gefolgt von Arbeiten, die auf dynamischen Daten clustern. Am Ende wird das von Glaßer et al. [12] implementierte Region Merging detaillierter vorgestellt, da es in der Arbeit eine wichtige Rolle spielt.

Kapitel 4 In Kapitel vier wird das für diese Diplomarbeit erarbeitete Lösungskonzept vorgestellt. Zunächst werden die Eingabeparameter und deren Berechnungen erläutert, auf denen das Clustering ausgeführt wird. Auf den Perfusionsparametern wird eine Korrelationsanalyse durchgeführt, um Parameter zu finden, die eine hohe Korrelation aufweisen, gefolgt von einer Hauptkomponentenanalyse auf diesen Ergebnissen. Es werden die Hauptkomponenten die über 90% der Varianz in den Daten abdecken ausgewählt, um auf diesen ebenfalls ein Clustering auszuführen. Anhand der Ergebnisse des Clustering werden die Tumoren anschließend klassifiziert und die visuelle Darstellung der Ergebnisse erläutert. Am Ende des Kapitels wird ein Einblick in die Anforderungen der Evaluierung gegeben.

Kapitel 5 In diesem Kapitel wird zunächst auf die verwendeten Tumordaten eingegangen. Danach wird die Evaluierung der Clustering- und Segmentierungsergebnisse erläutert. Dazu werden die verwendeten Indizes erklärt, gefolgt von den Ergebnissen der unterschiedlichen Experimente. Im Anschluss wird die Evaluierung der Tumorklassifizierung beschrieben, indem die Bewertungskriterien erläutert und die Ergebnisse dargestellt werden. Zuletzt folgt in diesem Kapitel eine Zusammenfassung der Ergebnisse und Einschätzung der Algorithmen.

Kapitel 6 Im letzten Kapitel werden die in dieser Diplomarbeit erarbeiteten Ergebnisse abschließend zusammengefasst und ein Ausblick für weitere Arbeiten gegeben.

2 Medizinische Grundlagen

In diesem Kapitel werden die Grundlagen, die zum Verständnis dieser Arbeit benötigt werden, erläutert. Zunächst werden die Anatomie der weiblichen Brust und die medizinischen Grundlagen in Bezug auf Tumoren in der weiblichen Brust dargestellt, gefolgt von der medizinischen Bildgebung, die den verwendeten Daten zu Grunde liegt. Der nachfolgende Abschnitt erklärt die Perfusionsdiagnostik von der Bildaufnahme bis zur Berechnung und Analyse der Relative Enhancement-Kurven.

2.1 Anatomie der weiblichen Brust

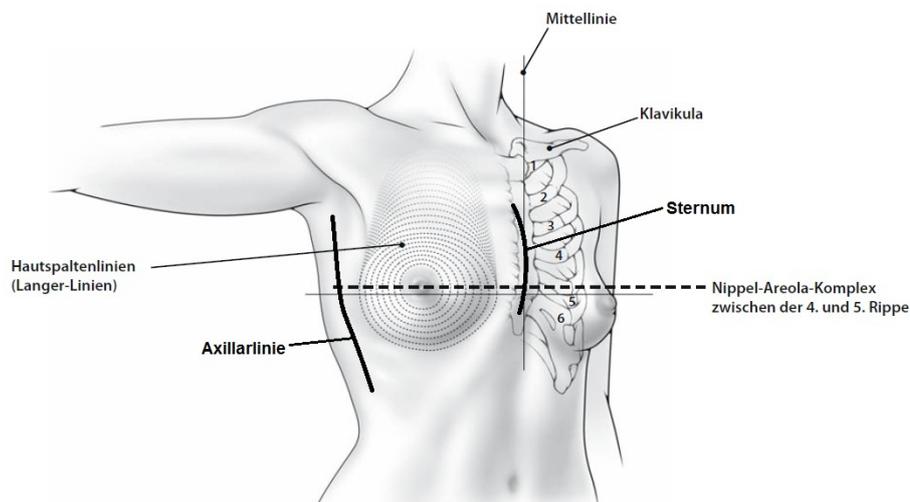


Abbildung 2.1: Oberflächliche Anatomie der Brust. Adaptiert nach [19].

Brüste (lat. Mamma) sind modifizierte Hautdrüsen, die im Wesentlichen aus Drüsen- und Fettgewebe bestehen. Sie liegen an der vorderen und teilweise seitlichen Thoraxwand auf dem großen und kleinen Brustmuskel und erstrecken sich

- Nach oben bis zur zweiten Rippe,
- Nach unten bis auf Höhe der sechsten Rippe,
- Nach medial (Körpermitte) bis zum Sternum (Brustbein) und
- Nach lateral (seitlich) bis zur mittleren Axillarlinie (Abbildung 2.1).

Der Nippel-Areola-Komplex befindet sich zwischen der vierten und fünften Rippe. Die natürlichen Hautlinien sind zirkumferent, vom Nippel-Areola-Komplex ausgehend nach außen verlaufend angeordnet. Diese sogenannten Langer-Linien gewinnen klinische Bedeutung bei einer Brustbiopsie, da sie die Richtung der geringsten Dehnbarkeit markieren. Schnitte werden entlang dieser Linien durchgeführt, da sie zu weniger auseinanderklaffenden Hautschnitten führen [19].

2.2 Tumoren

Die folgenden Daten beziehen sich, sofern nicht anders angegeben, auf das Buch 'Moderne Mammadiagnostik' von Fischer und Baum [10].

Krebs ist eine Krankheit des Erbgutes, bzw. bestimmter Gene des menschlichen Organismus, die meistens im Laufe des Lebens auftritt. Etwa fünf bis zehn Prozent der Krebserkrankungen beruhen auf einer erblichen Veranlagung. Es wird zwar zwischen vielen verschiedenen Krebserkrankungen unterschieden, jedoch gehen diese jeweils aus einer bestimmten Zelle hervor, die sich aufgrund genetischer Veränderungen in eine unkontrolliert wachsende Tumorzelle umgewandelt hat [35]. Ursache jeder bösartigen Entartung sind bei der Zellteilung auftretende Mutationen. Um eine Zelllinie bösartig entarten zu lassen sind insgesamt acht bis zehn Mutationen notwendig. Maligne Zellen haben die Eigenschaft der Kontaktinhibition verloren, die das bei Kontakt gelähmte nebeneinander Verharren von Zellen unterschiedlicher Organe beschreibt. Kommt es zu Verlust der Kontaktinhibition, können sich Zellen in einem Organ ausbreiten ohne andere Strukturen zu berücksichtigen.

2.2.1 Brusttumoren

Die familiäre Hochrisikokonstellation von Brustkrebs basiert auf einem erblichen Enzymdefekt (BRCA-Gen 1-4, BRCA = *B*Reast *C*ancer), so dass keine Korrekturen bei fehlerhafter DNA-Strangverdopplung vorgenommen werden. Die Ursache liegt darin, dass Fehler im Nukleinsäurestrang vom Organismus entweder nicht erkannt oder wenn erkannt, nicht repariert werden können.

Die Frühstadien bei Brustkrebs finden sich zuerst in den Milchgängen. Es kommt zu einer schnellen Zellteilung und schlechten Nahrungsversorgung, so dass es in diesem Stadium zu Nekrosen, also dem Absterben mehrerer Zellen, kommt. Die zellulären Zerfallsprodukte (Zelldetritus) werden im Rahmen entzündlicher Reaktionen abgebaut, wobei es in etwa einem Drittel der Fälle zu Kalkbildung kommt. Mikroskopisch kleinste Verkalkungen stellen früheste Veränderungen dar, die bildgebend nachgewiesen werden können. Bei den Frühstadien wird zwischen den duktaalen (aus den Milchgangsepithelien) und lobulären (aus den Drüsenläppchen) Zelltypen unterschieden, wobei ein duktales Karzinom in situ einer Krebserkrankung entspricht, ein lobuläres Karzinom in situ nur ein Anzeichen für eine generelle Erhöhung des Brustkrebsrisikos ist.

Im weiteren Verlauf der Entwicklung von Brustkrebs kann es zu einer Tumordinfiltration der Basalmembran und zum Überschreiten der Milchgangstrukturen kommen. Die durch die Tumorzellen ausgeschütteten Angiogenesefaktoren führen in diesem Stadium zu einer Neubildung kapillarer Blutgefäße und somit zu einer guten Versorgung des Tumors. Wurden die Milchgangstrukturen durchbrochen, kann von einer Tumorverdopplungszeit von durchschnittlich 200 bis 300 Tagen ausgegangen werden. Das invasiv duktales Mammakarzinom bildet typischerweise Knoten, wohingegen sich das invasiv lobuläre Mammakarzinom knotenbildend oder diffus und ohne nennenswerten raumfordernenden Charakter ausbreiten kann.

Häufigkeit Der häufigste maligne Tumor bei Frauen ist das Mammakarzinom. Durch dieses Karzinom sterben in den westlichen Industrieländern mehr Frauen als durch irgendeinen anderen Tumor. Die Häufigkeit liegt bei 25 pro 100.000 Frauen der Bevölkerung. Dies bedeutet, dass jede 17. Frau an diesem Tumor leiden wird, was sechs Prozent der weiblichen Bevölkerung entspricht. In Japan und China hingegen tritt diese Tumorerkrankung besonders selten auf [27].

Alter und Geschlecht Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt bei ca. 56 Jahren, wobei es zwei Erkrankungsgipfel gibt: Der erste ist am Ende der Fortpflanzungszeit um das 43. Lebensjahr, der zweite liegt bei ca. 59 Jahren. 75% der Mammakarzinomerkrankungen treten nach dem 40. Lebensjahr auf. Auch bei Männern kann diese Tumorerkrankung auftreten, jedoch etwa 100 mal seltener als bei Frauen [27].

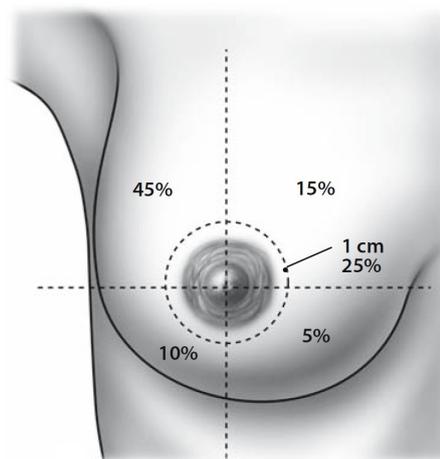


Abbildung 2.2: Lokalisation und Häufigkeit des primären Mammakarzinoms. [19]

Lokalisation Die meisten Mammakarzinome entstehen, wie in Abbildung 2.2 dargestellt, im äußeren oberen Quadranten (etwa 45%). Häufig befallen ist auch das perimamilläre Gebiet (Gebiet um die Brustwarze) mit ca. 25%, gefolgt vom oberen inneren Quadranten (15%). Im unteren äußeren Quadranten sind Tumoren zu etwa 10% zu finden, im unteren inneren mit ca. 5% [19].

Klassifizierung Die Mammakarzinome werden von der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organisation, WHO) nach den histologischen WHO-Kriterien klassifiziert. Diese Kriterien folgen dem Konzept der Histogenese, wobei der Tumor auf die Ursprungszelle zurückgeführt wird. Bei den Tumoren wird eine „Graduierung des histologischen Verhaltens“ vorgenommen, wobei histologisch in vier Grade unterteilt wird [18]:

- Grad I: Beschreibt einen zellarmen Tumor ohne Mitosen (Zellteilung), Nekrosen (Absterben von Zellen) oder Gefäßproliferation (Gefäßwachstum)
- Grad II und Grad III: Zwischenstufen zwischen Grad I und Grad IV
- Grad IV: Beschreibt einen zellreichen und polymorphen (vielgestaltigen) Tumor, atypische Mitosen und flächehafte Nekrosen

Es gibt zwölf verschiedene Typen des Mammakarzinoms. Die Frühstadien bei Brustkrebs finden sich zuerst in den Milchgängen, wobei zwischen lobulären und duktalem Zelllinien unterschieden wird. Bei den invasiven Tumoren ist das duktales Karzinom mit über 80% das am häufigsten auftretende, gefolgt vom lobulären mit ca. 15%. Neben diesen beiden Tumorarten gibt es weitere Arten, die jedoch seltener auftreten. Zu diesen gehört das inflammatorische Mammakarzinom, bei dem Tumorzellen in die Lymphbahnen nahe der Haut eindringen und Entzündungen hervorrufen [27, 42].

Risikofaktoren Faktoren, die das Risiko einer Brustkrebserkrankung erhöhen sind [27]:

- **Genetische Faktoren:** Der genetische Einfluss auf die Entstehung von Mammakarzinomen ist sehr bedeutend. Das Risiko einer Erkrankung bei Verwandten 1. Grades von Patienten mit Mammakarzinom ist drei- bis viermal höher als in der Vergleichsbevölkerung. Diese Patientinnen erkranken auch früher an einem Mammakarzinom und die Häufigkeit eines bilateralen Karzinoms ist größer als in den Vergleichsgruppen
- **Mastopathia chronica cystica (MCC):** Die Karzinomhäufigkeit bei Patienten mit einer Drüsengewebeerweiterung mit Zystenbildung (MCC) ist ungefähr viermal so hoch wie in den Kontrollgruppen
- Erste Menstruationsblutung vor dem 12. Lebensjahr
- Menstrationsdauer mehr als 30 Jahre
- Keine Kinder
- Exogene Faktoren: Exogene Faktoren wie ionisierende Bestrahlung und die Anwendung von Östrogenen zur Behebung menopausaler Beschwerden sind Mitursachen für das Entstehen eines Mammakarzinoms

Klinik In den meisten Fällen manifestiert sich ein Mammakarzinom als harter Tumor, der mit der Haut und dem umgebenden Gewebe verwachsen sein kann. Entsprechend dem sehr unterschiedlichen biologischen Verhalten des Tumors kann ein Karzinom sich sehr langsam oder auch sehr schnell vergrößern. Das inflammatorische Karzinom ist das am schnellsten wachsende. Es kann in wenigen Wochen vom eben ertastbaren Knoten zur Gesamtinfiltration der Mamma und Haut führen. Zusammen mit den gründlichen physikalischen Untersuchungen spielt zur Früherkennung eines Mammakarzinoms die Mammographie eine sehr wichtige Rolle, obwohl in 5-40% die Mammakarzinome im Mammogramm aufgrund der Gewebebeschaffenheit der Tumore nicht sichtbar sind [27].

Metastasen Je nach Lokalisation und Größe des Tumors ist mit Lymphknotenmetastasen in 5-50% der Fälle zu rechnen. Die Häufigkeit des Auftretens von Metastasen ist zum Teil von der Tumorgroße abhängig [27].

Therapie Die Therapie zur Bekämpfung eines Mammakarzinoms ist von verschiedenen Faktoren abhängig, jedoch ist die Überlebenszeit eines Karzinoms bei allen Behandlungsmethoden in etwa gleich. Der Verlauf des Mammakarzinoms wird von Faktoren bestimmt, die in den biologischen Besonderheiten des Tumors liegen sowie der Reaktion des Organismus auf diesen Tumor. Dazu zählen [27]:

- Tumorgroße
- Histologische Besonderheiten wie Einbruch in Blutgefäße und Infiltration in das umliegende Gewebe
- Auftreten von Lymphknotenmetastasen
- Umfang an Rezeptoren für die weiblichen Geschlechtshormone Progesteron und Östrogen im Tumor

2.3 Medizinische Bildgebung

In der Medizin gibt es verschiedene bildgebende Verfahren, um Aufnahmen aus dem Körperinneren eines Patienten zu liefern. Zur Früherkennung von Mammakarzinomen werden Röntgenaufnahmen der Brust gemacht, eine sogenannte Mammographie. Liefern die Aufnahmen kein eindeutiges Ergebnis, kann eine Magnetresonanztomographie der entsprechenden Körperregion herangezogen werden, um eindeutiger Ergebnisse zu erhalten [41].

2.3.1 Mammographie

Die Mammographie ist das Standardverfahren zur Früherkennung von Brustkrebs. Die Brust wird zwischen dem Objektisch und einer Kompressionsplatte zusammengedrückt und anschließend aus zwei oder mehreren Richtungen Röntgenaufnahmen

gemacht. Die Brust sollte so flach wie möglich sein, da so aussagekräftigere Bilder aufgenommen werden können. Des Weiteren kann somit eine weiche Strahlung (25-35kV) verwendet werden, mit der kontrastreichere Aufnahmen als mit harter Strahlung akquiriert werden können. Je weicher die Strahlung ist, desto mehr Strahlung wird vom Gewebe absorbiert und es werden feinste Gewebeunterschiede sichtbar, wodurch sehr kleine und noch nicht tastbare Gewebeveränderungen erkannt werden können [15].

2.3.2 Magnetresonanztomographie (MRT)

Die folgenden Daten zur Magnetresonanztomographie basieren, wenn nicht anders angegeben, auf dem Buch 'CT, MRT, Ultraschall auf einen Blick' von Jackson und Thomas [17].

Die Magnetresonanztomographie basiert auf den verschiedenen Eigenschaften von Geweben in einem starken magnetischen Feld [30], weshalb im Gegensatz zur Computertomographie keine ionisierende Strahlung, sondern ein starker Magnet benötigt wird. Ein wichtiges Merkmal aller lebenden Gewebe sind Wasserstoffatome oder Protonen, hauptsächlich in Form von Wasser. Sie werden genutzt, weil sie zum einen reichlich im Organismus vorkommen und zum anderen die Größe ihres magnetischen Moments im MRT das beste Signal gibt. Ein Proton hat nur eine positive Ladung und dreht sich um seine eigene Achse, allerdings präzediert es dabei. Befindet sich der Patient im Magnetresonanztomographen, richten sich alle Protonen im Körper nach dem äußeren Magnetfeld aus, welches parallel zum Zentrum der Röhre verläuft. Dabei heben sich die Felder der meisten Protonen gegenseitig auf. Die Protonen erhalten einen kurzen Energieschub in Form eines Hochfrequenzpulses, der durch eine Spule geleitet wird. Die Hochfrequenz führt dazu, dass die Protonen phasensynchronisiert zur selben Zeit und in dieselbe Richtung präzedieren. Wird der Hochfrequenzpuls abgeschaltet, kehren die Protonen in ihren natürlichen Gleichgewichtszustand im äußeren Magnetfeld zurück und verlieren dabei Energie. In dieser Zeit geben die Protonen ein Signal ab, das von Detektorspulen aufgefangen wird. Aus den resultierenden Signalintensitätsunterschieden entsteht der Bildkontrast zwischen den verschiedenen Körpergeweben, bei denen allerdings auch die Protonendichte im Gewebe Einfluss auf die Signalintensitäten ausübt [17]. Da die Protonen aufgrund der Größe ihres magnetischen Moments gemessen werden, können Weichteile und Organe mit einem hohen Wasseranteil im MRT gut differenziert werden. Um die Kontraste zwischen den Geweben zu verstärken, werden Kontrastmittel genutzt. Bei der MRT wird dabei am häufigsten Gadolinium verwendet, welches den Kontrast auf Grundlage seiner paramagnetischen Wirkung erzeugt.

Zu den Vorteilen der MRT zählt, dass keine ionisierende Strahlung zum Einsatz kommt und das Bilder in fast allen Ebenen erstellt werden können. Weiterhin bietet die MRT eine Auflösung mit extrem hohem Kontrast zwischen Weichteilen sowie pathologischen und unauffälligem Gewebe. Dies lässt sich mit dem Einsatz von Kontrastmittel noch stärker hervorheben. Nachteilig sind die lauten Geräusche, sowie die enge Röhre. Fünf bis zehn Prozent der Patienten sind unfähig, eine Untersu-

chung aufgrund ihrer Klaustrophobie durchzustehen. Nicht zu unterschätzen sind auch die starken Magnetfelder. Diese können Herzschrittmacher abschalten oder umprogrammieren und Aneurysmaclips verlagern. Deshalb ist bei Patienten, die ein oder mehrere der genannten Gegenstände in sich tragen, eine MRT nicht einsetzbar. Weiterhin gibt es viele mögliche Artefakte, wie beispielsweise durch Bewegungen des Patienten oder Suszeptibilitätsartefakte. Suszeptibilitätsartefakte können durch eine Verzerrung des Magnetfeldes durch metallische Gegenstände große Bereiche der Aufnahme um einen Gegenstand beeinträchtigen oder sogar schwärzen. Für die Untersuchung von Knochenstrukturen ist die MRT ungeeignet und dauert im Vergleich zur Computertomographie länger. Typische Anwendungsgebiete sind die Tumordiagnose und Multiple Sklerose.

Für die Aufnahme von Perfusionsdaten gibt es in der Medizin verschiedene bildgebende Verfahren. Diese Arbeit stützt sich auf die Auswertung von Perfusions-MRT-Daten, weshalb andere Verfahren wie beispielsweise Computertomographie im Folgenden nicht weiter berücksichtigt werden. Bei der Perfusions-MRT wird zwischen T1-gewichteten (Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging, DCE-MRI bzw. DCE-MRT) und T2*-gewichteten (Dynamic susceptibility contrast magnetic resonance imaging, DCS-MRI) dynamischen Magnetresonanztomographien unterschieden. Diese Diplomarbeit bezieht sich auf die DCE-MRT, bei welcher der Kontrast von verändertem zu normalen Gewebe sichtbar wird. Dazu werden zunächst Schichtbilder der entsprechenden Körperregion ohne Kontrastmittel akquiriert. Danach wird dem Patienten ein Kontrastmittel injiziert und die Verteilung über die Zeit gemessen. Das Verfahren bietet somit einen genaueren Einblick in das Körperinnere als die Mammographie. Die Perfusionsdiagnostik wird im folgenden Abschnitt näher erläutert.

2.4 Perfusionsdiagnostik

Die Perfusionsdiagnostik basiert auf der Erfassung und Analyse von zeitlichen Intensitätsänderungen in den Bilddaten, die durch die Anreicherungen eines Kontrastmittels bewirkt werden. Mit den daraus resultierenden Daten lassen sich in der Medizin dynamische Vorgänge in menschlichen Organen, wie beispielsweise die Durchblutungseigenschaften eines Gewebes, messen. Besonders die Analyse von Blutperfusion ist in der radiologischen Diagnostik wichtig. In der Tumordiagnostik beispielsweise kann ein Tumor aufgrund der Durchblutung und den daraus resultierenden Intensitätsänderungen in den Bildern als bösartig oder gutartig eingeschätzt werden. Tumoren ab 1mm werden durch umgebendes Gewebe nicht mehr ausreichend mit Sauerstoff und Nährstoffen versorgt. Daher bilden diese neue Blutgefäße, um sich an den Blutkreislauf anzuschließen [25]. Die neu gebildeten Blutgefäße wachsen sehr schnell, werden aufgrund dessen nicht vollständig ausgebildet und sind durchlässig. Bösartige Tumoren sind an diesen durchlässigen Blutgefäßen zu erkennen [7]. In [36] wird Perfusion als Versorgung der Gewebe mit Blut definiert. Da mit dem Blut

wichtige Nährstoffe transportiert werden und dieser Transport bei vielen Krankheiten gestört ist, ist eine Überwachung dieser physiologischen Parameter wichtig und kann oft einen Einblick in die Krankheit geben.

Die Messung der Perfusion für medizinische Zwecke wurde schon in vielen Organen mit verschiedenen Techniken durchgeführt. Der Fluss wird typischerweise in Millilitern pro 100g Gewebe in der Minute oder in Einheiten von relativem Blutfluss (*relative Blood Flow, rBF*) gemessen. Abbildung 2.3 verdeutlicht dies an einem Beispiel. Eine bestimmte Menge eines Tracers wird in die Röhre eingebracht. Ein Tracer ist eine künstliche Substanz die verfolgt werden kann und somit unterschiedliche Untersuchungen ermöglicht. Anschließend soll beobachtet werden, wann der Tracer wieder aus der Röhre austritt. Somit kann eine Aussage über die Röhre und den Fluss in der Röhre gegeben werden. Wann der Tracer aus der Röhre austritt ist zum einen abhängig von der Größe der Röhre (Volumen der Röhre) und zum anderen, wie schnell der Fluss innerhalb der Röhre ist, also: $\text{Fluss} \times \text{Zirkulationszeit} = \text{Volumen}$.

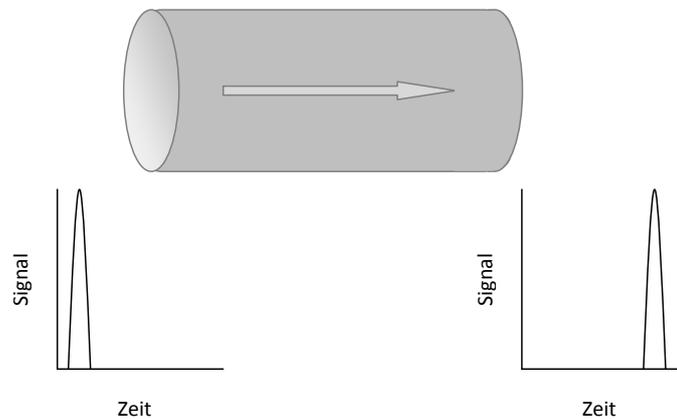


Abbildung 2.3: Einfaches Schema von Blutfluss durch eine Röhre.

Ein weiterer relevanter Parameter ist das relative Blutvolumen (*relative Blood Volume, rBV*), das angibt, welche Menge von Blut sich durch ein Gewebe über die gesamte Zeit bewegt und somit die durchschnittliche Größe der Röhre angibt. Der *rBF* gibt im Gegensatz dazu an, welche Menge von Blut sich durch ein Gewebe zu einem einzelnen Zeitschritt bewegt. Ein weiterer hämodynamischer Parameter ist die *Mean Transit Time (MTT)* des Tracers durch das Gewebe, die als $\frac{rBV}{rBF}$ definiert ist [36, 39].

Alle Parameter werden genutzt, um abzuschätzen was mit dem Tracer passiert. Messungen des Blutflusses sind wichtig für verschiedene medizinische Disziplinen. Sie können beispielsweise bei der Bestimmung von Art und Stadium von Tumoren genutzt werden.

2.4.1 Bildakquirierung

Für die Aufnahme von Perfusionsdaten gibt es in der Medizin verschiedene bildgebende Verfahren. Wie in Kapitel 2.3 beschrieben, stützt sich diese Arbeit auf die Auswertung von Perfusions-MRT-Daten, bei der die Durchblutung von Gewebe analysiert werden soll.

Die erste Aufnahme der zu untersuchenden Körperregion wird ohne Kontrastmittel akquiriert. Vor den nächsten Bildaufnahmen wird dem Patienten ein bestimmte Menge Kontrastmittel schnell injiziert, so dass sich ein Bolus (Verband) bilden kann, der mit dem Blut durch die Gefäße transportiert wird. Bei Magnetresonanztomographien wird meist das Kontrastmittel Gadolinium verwendet [17], da es kernmagnetische Änderungen der T1- und T2-Relaxationszeit im Gewebe hervorruft. Anschließend wird eine Magnetresonanztomographie zu mehreren Zeitpunkten durchgeführt, um die Kontrastmittelanreicherung über die Zeit abzubilden. Für diagnostische Untersuchungen wird meist nur die erste Passage des Kontrastmittels durch den Körper, der sogenannte *First Pass*, betrachtet, da sich der Bolus mit jeder weiteren Passage auflöst. Das Kontrastmittel diffundiert über die Gefäße in den Interzellulärraum und wird schließlich über die Nieren ausgeschieden. Für die Daten einer Perfusionsbrustkrebsuntersuchung mit der MRT ergeben sich beispielsweise folgende Eigenschaften [30]:

- Bildmatrixgröße: 512×512
- Schichtabstand: 2mm
- Schichtanzahl: 60-80
- Zeitliche Auflösung: 1-1,5min (5-10 Messungen)

Abbildung 2.4 zeigt zwei ausgewählte Zeitpunkte einer Brust-Perfusionsuntersuchung. Im linken Bild ist der erste aufgenommene Zeitpunkt ($t = 0$) zu sehen, bei dem noch kein Kontrastmittel im zu untersuchenden Gewebe angekommen ist. Das rechte Bild zeigt die gleiche Schicht zum vierten Zeitpunkt ($t = 3$), bei der durch das Kontrastmittel das tumoröse Gewebe gut erkennbar ist.

Die Qualität dynamischer Daten ist abhängig von der gewünschten zeitlichen Auflösung und ist schlechter als die statischer Daten, die nur zu einem Zeitpunkt aufgenommen werden und in dreidimensionalen Datensätzen resultieren. Da Perfusionsdaten zu mehreren Zeitpunkten aufgenommen werden, liefert die Bildakquirierung vierdimensionale Datensätze, die aus mehreren dreidimensionalen Volumendatensätzen bestehen. Da räumlich hochaufgelöste Bilder mehr Zeit für die Aufnahme benötigen als weniger hoch aufgelöste, muss bei einer höheren zeitlichen Auflösung auf räumliche Details verzichtet werden. So kommt es bei kürzen Abständen zwischen den Aufnahmen zu einem größeren Abstand zwischen den Schichten [31]. Des Weiteren sind bei der Aufnahme von Perfusionsdaten die Injektionsrate, Kontrastmitteldosis und die Zeit der Bildaufnahme nach der Injektion zu berücksichtigen [4].

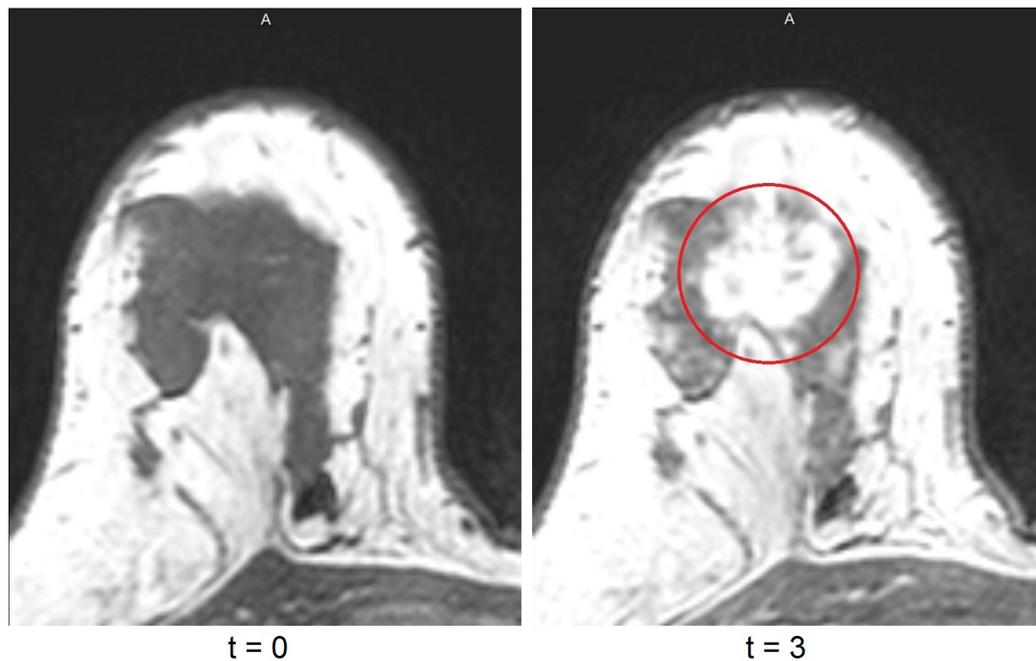


Abbildung 2.4: Brust-MRT-Perfusions-Aufnahmen einer Schicht mit und ohne Kontrastmittel. Zum Zeitpunkt $t = 0$ ist das Kontrastmittel noch nicht im zu untersuchenden Gewebe angekommen. Die Aufnahme zum Zeitpunkt $t = 3$ zeigt eine deutliche Anreicherung des Kontrastmittels im verdächtigen Gewebe.

2.4.2 Vorverarbeitung der Bilddaten

Die Analyse der MRT-Perfusionsdaten basiert auf der Annahme, dass die aufgenommenen Bilder möglichst unverrauscht sind und die korrespondierenden Pixel in den Schichtbildern der Aufnahmen über die Zeit übereinstimmen. Durch die Körperbewegung des Patienten wie Atmung, Herzschlag oder Muskelentspannung während der Bildaufnahme kann es jedoch zu einer negativ beeinflussten Bildqualität kommen. Bewegungs- und Rauschartefakte sind nicht zu vernachlässigende Fehlerquellen, die sich durch verschiedene Bildverarbeitungsmethoden bis zu einem bestimmten Grad unterdrücken lassen. Wesentliche Methoden zur Vorverarbeitung der Bilddaten werden im Folgenden näher erläutert.

Bildregistrierung

Durch Bewegungsartefakte, die aus der Patientenbewegung resultieren, stimmen die Inter-Pixelkorrespondenzen zwischen den Volumina der unterschiedlichen zeitlichen Aufnahmen nicht mehr überein. Um diese zu verringern, ist eine Registrierung der Bilddaten der unterschiedlichen Zeitpunkte notwendig, da sonst Intensitätsänderungen in den Bilddaten auftreten können, die keine Perfusion zeigen. Es kann außerdem zum Verdecken perfusionsbedingter Änderungen kommen. Diese Artefakte können

die Ergebnisse der Perfusionsanalyse verfälschen.

Zur Fusion von Bilddaten können starre und elastische Registrierungsmethoden genutzt werden. Starre Verfahren sind für Perfusionsdaten der Brust ungeeignet, da sie ausschließlich für affine Transformationen wie Translation, Skalierung und Rotation des gesamten Datensatzes möglich sind. Da die elastischen Verfahren auch lokale Änderungen berücksichtigen, sind diese für die verwendeten Perfusionsdaten einsetzbar. Die Transformation kann durch lokal variierende Transformationen komplett beschrieben werden, da in jedem Korrekturschritt für die Qualitätsbestimmung der berechneten Transformationen zwischen den Bildern verschiedene statistische Ähnlichkeitsmaße benutzt werden.

Eine merkmalsbasierte Registrierung von zwei korrespondierenden Bildern beinhaltet zwei Schritte: Zum einen die Kontrollpunktauswahl und zum anderen den Kontrollpunktvergleich. Rueckert et al. [34] schlagen eine voxelbasierte Registrierung für Brustdaten vor. Es wird eine kombinierte Transformation verwendet. Zum einen globale affine Transformationen, um die allgemeine Bewegung der Brust zu beschreiben und zum anderen eine lokale Transformation, um die lokalen Verformungen der Brust zu modellieren. Die lokale Deformation wird unter Verwendung von Freiform-Deformationen (FFD), basierend auf B-Splines modelliert. Diese FFDs verformen ein Objekt durch Manipulation des zu Grunde liegenden Netzes von Kontrollpunkten. Als voxelbasiertes Ähnlichkeitsmaß wurde Mutual Information verwendet.

Abbildung 2.5 zeigt das Ergebnis einer Bildregistrierung für Perfusions-MRT-Daten mit und ohne Bewegungskorrektur [30].

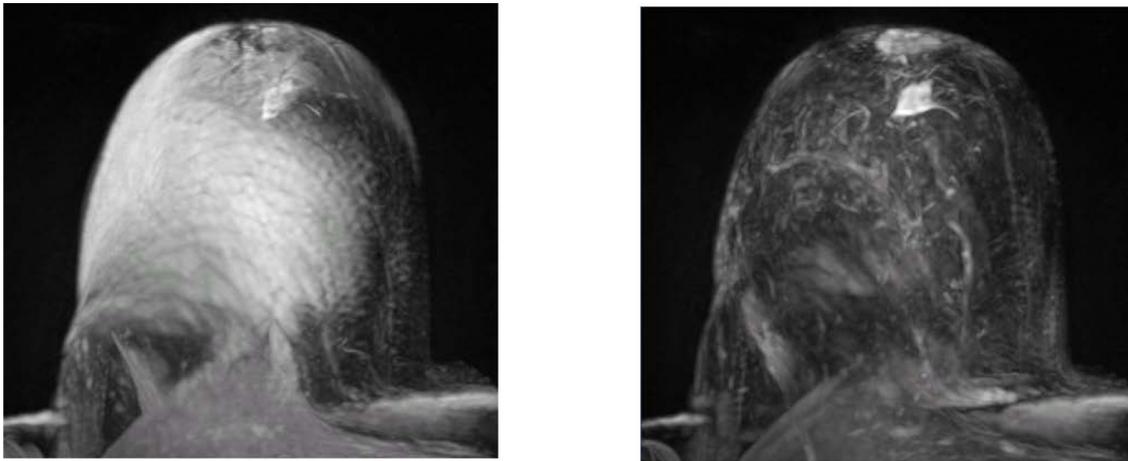


Abbildung 2.5: Die dargestellten Subtraktionsvolumina werden als Maximum Intensity Projection (MIP) gerendert. Ohne Bewegungskorrektur (links) stimmen die korrespondierenden Pixel aufgrund der Brustbewegung nicht überein und es ergeben sich helle Artefakte, die relevante Signaländerungen verdecken und falsche hervorrufen. Durch die Registrierung (rechts) wird das Volumen transparenter und es zeigt sich ein angereicherter Tumor [30].

Reduktion von Bildrauschen

Um die Kontrastmittelpassage gut zu erfassen, sind Perfusionsdaten räumlich hoch aufgelöst, weshalb sie ein niedriges Signal-Rausch-Verhältnis aufweisen. Zur Verbesserung der Registrierungs-, Segmentierungs- und Analyseergebnisse werden die erhaltenen Bilder oft mit kantenerhaltenden Methoden, wie Diffusionsverfahren, geglättet [29]. Die Kantenerhaltung ist wichtig, da wichtige Merkmale wie Gewebegrenzen durch Kanten repräsentiert werden.

Lysaker et al. [22] entwickelten einen Filter basierend auf partiellen Ableitungen, der einen Diffusionsprozess simuliert. Dieser Filter wurde auf medizinischen Daten angewendet und konnte das Rauschen bei gleichzeitiger Erhaltung der Gewebegrenzen reduzieren. Somit kann die Interpretation der typischerweise hochfrequent ver-rauschten Signalintensitätskurven verbessert werden. Für die Wahl der „richtigen“ Zeitpunkte zur Erstellung der Parameterkarten ist eine geglättete Visualisierung ebenfalls unterstützend [30].

Kalibrierung der Signalintensitäten

Während bei Bildern der Computertomographie die Signalintensitäten bereits in so genannte Hounsfield-Einheiten kalibriert sind, sind die Signale bei der MRT abhängig vom verwendeten Aufnahmeverfahren und -protokoll. Die Kalibrierung der erhaltenen Signalintensitäten erfolgt durch eine Umrechnung in relative Kontrastmittelkonzentrationen. Dabei wird angenommen, dass die Signalintensitätsänderungen und die Kontrastmittelanreicherung linear korreliert sind [30].

Um die relative Anreicherung (Relative Enhancement, RE) in einem Tumor auszudrücken, wird der prozentuale Signalanstieg mit der Formel

$$RE = \frac{SI_c - SI}{SI} \cdot 100 \quad (2.1)$$

berechnet, wobei SI die Signalintensität beim ersten gemessenen Zeitpunkt angibt und SI_c die höchste gemessene Signalintensität. Da die erste Aufnahme vor der Kontrastmittelgabe erfolgt, beginnen die RE-Kurven immer bei 0.

Segmentierung

Da Perfusionsbilddaten in Form regelmäßig angeordneter Schichtbilder über die Zeit aufgenommen werden, sind die relevanten Bereiche (Region Of Interest, ROI) zwar meist vollständig erfasst, jedoch sind auch viele irrelevante Bereiche enthalten. Für die Analyse und Visualisierung ist es sinnvoll die zu betrachtende Region zu beschränken, da meist nur ein bestimmtes Organ oder Gewebe betrachtet werden soll. Für die Segmentierung der ROI gibt es manuelle, semiautomatische und vollautomatische Verfahren, wobei jedoch eine automatische Segmentierung, die Form und Bewegung des Objekts beachtet, wünschenswert ist. Eine manuelle Segmentierung ist oft ungeeignet, da die Datenmengen meist sehr groß sind und eine manuelle Segmentierung ungenau sein kann. Für die Segmentierung von Perfusionsdaten werden

daher dreidimensionale Segmentierungsverfahren erweitert, indem die Objektbewegung abgeschätzt wird. Dabei wird angenommen, dass sich ein Objekt in zwei aufeinander folgenden Aufnahmen in Position und Gestalt nicht wesentlich voneinander unterscheidet. Weiterhin können örtliche Glattheitsbedingungen ausgenutzt werden, bei denen angenommen wird, dass das sich bewegende Objekt ein einzelnes Organ ist, welches ein glattes lokales Verschiebungsfeld besitzt [29].

2.4.3 Berechnung und Analyse der Relative Enhancement-Kurven

Bei einer perfusionsdiagnostischen Untersuchung wird dem Patienten ein paramagnetisches Kontrastmittel schnell injiziert. Anschließend werden MRT-Aufnahmen über die Zeit von der zu untersuchenden Körperregion akquiriert. Das Kontrastmittel wird mit dem Blut zu den Organen transportiert und ruft in den MRT-Aufnahmen Intensitätsänderungen hervor. Dadurch ist eine Einschätzung des Blutflusses innerhalb der aufgenommenen Körperregion möglich. Um die Durchblutung eines Organs oder eines Gewebes detailliert analysieren zu können, ist die Extraktion von Relative Enhancement-Kurven aus den Daten erforderlich.

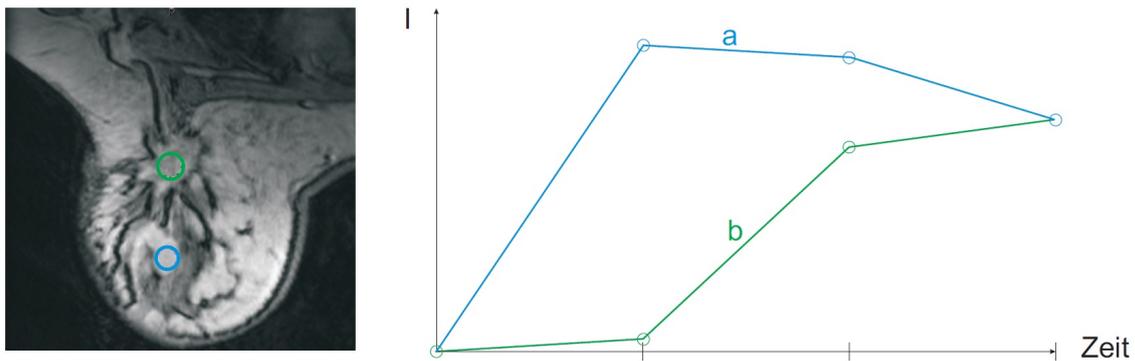


Abbildung 2.6: Relative Enhancement-Kurven zweier unterschiedlicher Regionen einer MR-Mammographie mit vier Zeitpunkten. Kurve *a* hat eine hohe Intensitätsänderung, was auf eine schnelle Kontrastmittelanreicherung hinweist und einen Kurvenabstieg in den letzten beiden Zeitpunkten. Dadurch wird sie als verdächtige Region eingestuft. Der Verlauf der Kurve *b* beschreibt einen normalen Verlauf der Kontrastmittelanreicherung. [21]

RE-Kurven werden durch das Abtragen der Intensitäten räumlich korrespondierender Voxel oder Regionen gegen die Zeit ermittelt, wobei das RE zum ersten Zeitpunkt 0 ist. Abbildung 2.6 zeigt ein Beispiel unterschiedlicher Bereiche mit den entsprechenden RE-Kurven.

Die Kurven lassen sich ebenfalls durch Parameter beschreiben. Aus diesen Kurvenparametern können zweidimensionale Karten zu jedem Parameter erstellt werden,

die die Analyse unterstützen können. Hinsichtlich der Auswertung der Kurven bzw. Kurvenparameter wird zwischen quantitativer und semiquantitativer Analyse unterschieden.

Quantitative Analyse

Mit der Ableitung der quantitativen Perfusionsparameter kann ein Einblick in die Gefäßstruktur und Physiologie des aufgenommenen Bereiches gewonnen werden. Um diese Parameter ableiten zu können, muss die Konzentration des Kontrastmittels im Gewebe bekannt sein. Da das Verhältnis der Kontrastmittelkonzentration und der Intensität der Bilddaten nicht linear ist, müssen die Bilddaten kalibriert werden. Die in Relative Enhancement-Werte umgerechneten Intensitäten resultieren in RE-Kurven. Anschließend wird an diese Kurven ein pharmakokinetisches Modell angepasst, das die Verteilung des Kontrastmittels in verschiedenen Kompartimenten des Körpers beschreibt und aus dem anschließend gewebespezifische Parameter abgeleitet werden können.

Ein Beispiel für ein pharmakokinetisches Modell ist ein Kompartimentmodell, welches in der medizinischen Physik und Pharmazie verwendet wird, um die Ausbreitung von Substanzen in Geweben zu untersuchen. Anschließend können Rückschlüsse auf Gewebeeigenschaften gezogen werden. Dabei wird das Gewebe in fiktive Räume (Kompartimente) zerlegt und die Verteilung des Kontrastmittels in den Kompartimenten als homogen verteilt angenommen. Die Kompartimentmodelle von Tofts et al. [39] dienen dazu, die Anreicherung von Kontrastmittelmolekülen im Gewebe zu modellieren und Parameter abzuleiten, die eine direkte Beziehung zu den biologischen Prozessen aufweisen. Dazu wird eine Modellkurve an die Kontrastmittelkonzentration angepasst. Das Toftsmodell wird von zwei Parametern bestimmt: Zum einen von der Transferkonstante und zum anderen dem relativen Volumenanteil des extrazellulären, extravaskulären (außerhalb der Blutgefäße) Raumes.

Semiquantitative Analyse

Die semiquantitative Analyse gibt zwar keinen Einblick mehr in die Physiologie, jedoch Aufschluss über die Perfusionscharakteristik des zu untersuchenden Gewebes. Das aus der Signalintensitätenkalibrierung erhaltene RE kann über die Zeit abgebildet und in drei Klassen eingeordnet werden: *Steady* (ansteigend), *Plateau* (gleichbleibend) und *Wash-Out* (abfallend) [20] (Abbildung 2.7). Diese Kurven unterscheiden sich in ihren Signalintensitätszeitverläufen in der mittleren und späten Kontrastmittelperiode. *Steady*-Kurven haben kontinuierlich steigende RE-Werte. *Plateau*-Kurven zeigen ein Plateau während der mittleren und späten Kontrastmittelperiode. Die *Wash-Out*-Kurve ist eine fallende Kurve nach dem initialen Kontrastmittel-*Wash-In*. Ein schnelles Ansteigen gefolgt von einem rapiden *Wash-Out* ist ein Anzeichen für Malignität. Über die Klassifizierung der Kurvenform hinaus werden die Kurven durch deskriptive Perfusionsparameter beschrieben. In der Regel wird dabei

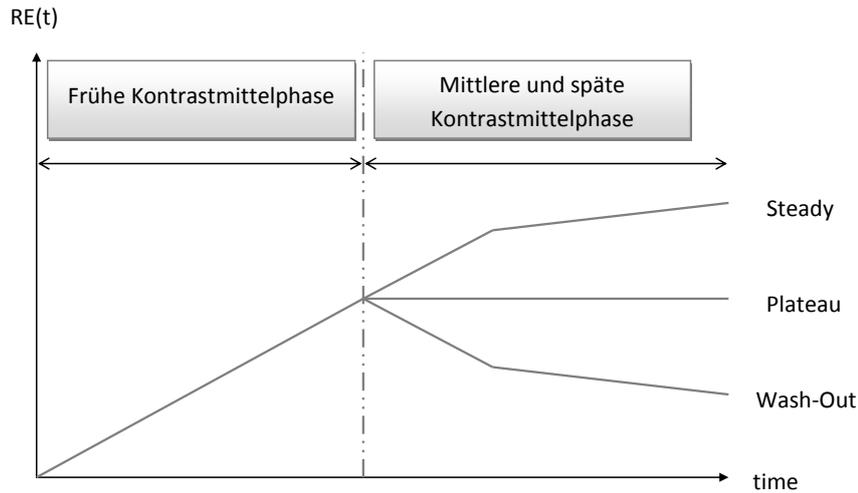


Abbildung 2.7: Die Kurven des Relative Enhancement werden in drei Typen eingeteilt: *Steady*, *Plateau* und *Wash-Out*. Die Kurven unterscheiden sich in ihren Signalintensitätszeitverläufen in der mittleren und späten Kontrastmittelperiode.

nur der *First Pass* betrachtet. Die aus den RE-Kurven abgeleiteten Perfusionsparameter sind [12, 31]:

- *Peak Enhancement (PE)*: Maximaler Signalintensitätswert der Kurve aufgrund der Kontrastmittelanreicherung
- *Time To Peak (TTP)*: Zeit von Beginn der Intensitätsänderung bis zum Peak
- *Integral*: Approximierte Fläche unter der Kurve über einen festgelegten Zeitraum
- *Wash-In*: Kurvenanstieg zwischen Beginn der Intensitätsänderung und Peak
- *Wash-Out*: Kurvenabstieg zwischen Peak und Ende der ersten Kontrastmittelpassage
- *Mean Transit Time (MTT)*: Zeit, in der die Hälfte des *Integrals* erreicht wurde
- *Mean Intensity Time Ratio (MITR)*: Mittlerer Intensitätsanstieg

Abbildung 2.8 zeigt schematisch einen allgemeinen Verlauf einer Kontrastmittelanreicherung und die aus den RE-Kurven abgeleiteten Perfusionsparameter.

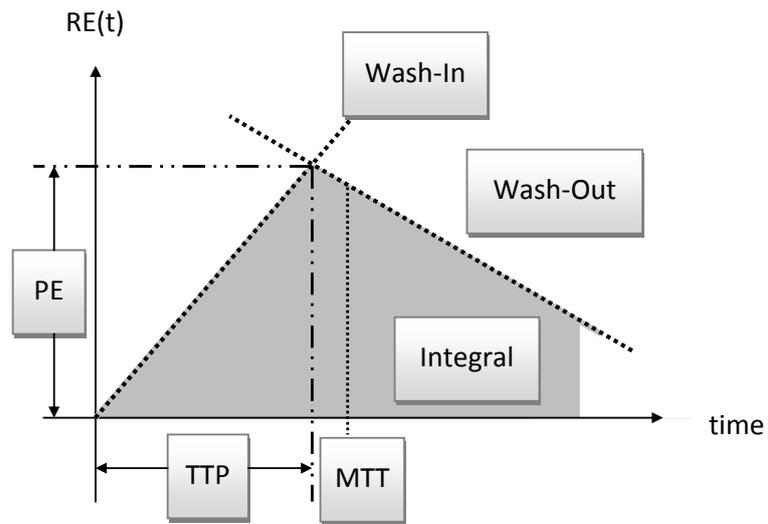


Abbildung 2.8: Schematische Darstellung einer Relative Enhancement-Kurve mit ihren relevanten Perfusionsparametern. Der *First Pass* des Kontrastmittels zeigt die größte Intensitätsänderung und wird zur Ableitung der Parameter genutzt.

Analyse

Um die Daten auswerten zu können und somit eine Einschätzung zu geben, ob eine Perfusionsstörung vorliegt und welchen Schweregrad diese besitzt, betrachtet der Radiologe zunächst die kontrastmittelangereicherten Bilder. Anschließend werden die Relative Enhancement-Kurven betrachtet und der Tumor anhand deren Verlauf als benigne oder maligne eingeschätzt. Die Analyse kann durch geeignete Visualisierungsmethoden unterstützt werden.

3 Technische Grundlagen

Im Folgenden wird ein Überblick über die im Rahmen dieser Arbeit verwendeten Techniken gegeben. Für die Klassifizierung von Tumordaten und Auswertung der Ergebnisse werden die Clusteringtechniken K-Means und DBSCAN gewählt. Die dritte Methode ist das Segmentierungsverfahren Region Merging.

Im Anschluss wird die Drei-Zeitschritt-Methode zur automatischen Klassifizierung von RE-Kurven erläutert. Des Weiteren werden verschiedene Arbeiten vorgestellt, die als Grundlagen für die vorliegende Diplomarbeit genutzt werden. Dazu zählen Clusteringtechniken auf dynamischen Daten sowie die Segmentierung von Perfusionsdaten.

3.1 Verwendete Techniken

Im folgenden Abschnitt werden die für diese Arbeit verwendeten Clusteringtechniken K-Means und DBSCAN sowie die Segmentierungsmethode Region Merging vorgestellt.

Der K-Means-Algorithmus wird verwendet, da er zu den Standardverfahren zählt und somit gut als Referenz für den Vergleich mit anderen Algorithmen eingesetzt werden kann. Der DBSCAN-Algorithmus wird gewählt, da es mit ihm möglich ist, beliebige dichte-verbundene Cluster zu finden und Voxel sowohl in Cluster als auch in Rauschen gegliedert werden können. Ausreißer sind Voxel, deren Werte inkonsistent zum Rest der Daten sind. Durch Aufspüren dieser Voxel, kann eine Verzerrung des Ergebnisses verhindert werden. Zum Vergleich der Ergebnisse wird die Segmentierungsmethode Region Merging verwendet, die benachbarte Voxel aufgrund ähnlicher Perfusionscharakteristik zu Regionen zusammenfügt.

3.1.1 Clusteringalgorithmen

Clusteringalgorithmen werden verwendet, um eine gegebene Menge von Daten in sinnvolle Teilmengen (Cluster) zu unterteilen. Objekte innerhalb eines Clusters sollen dabei möglichst ähnlich und Objekte unterschiedlicher Cluster möglichst unähnlich sein. Die Ähnlichkeit zwischen Objekten wird in der Regel mittels einer Distanzfunktion in einem definierten Merkmalsraum bestimmt. Eine geringe Distanz zwischen Objekten weist auf ähnliche Objekte hin, eine große Distanz auf unähnliche Objekte. Die Wahl der Distanzfunktion $dist$ ist sowohl von der Art der Objekte als auch von der Art der Anwendung abhängig. Clusteringalgorithmen können in zwei Kategorien unterteilt werden[9, 40]: Partitionierende und Hierarchische Verfahren.

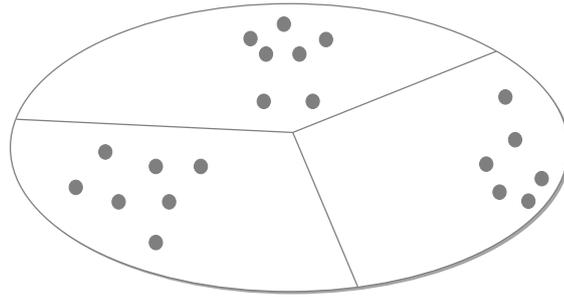


Abbildung 3.1: Eine Partitionierung von $n = 20$ Objekten in $k = 3$ Cluster.

Partitionierende Methoden zerlegen eine Datenmenge aus n Objekten in k Cluster, wobei jedes Cluster mindestens ein Objekt enthält und jedes Objekt zu genau einem Cluster gehört. Aus diesen Bedingungen folgt, dass es höchstens so viele Gruppen wie Objekte geben kann ($k \leq n$). Die Clusteranzahl k muss in den meisten Anwendungen vorher vom Nutzer bestimmt werden, so dass der Algorithmus die Daten in genau k Cluster zerlegt. Abbildung 3.1 zeigt ein Beispiel für eine Partitionierung von 20 Objekten in drei Cluster. Das vorherige Bestimmen der Clusteranzahl erfordert ein a priori Wissen, welches nicht für jede Datenmenge zur Verfügung steht.

Hierarchische Methoden erzeugen eine hierarchische Repräsentation der Daten, aus der eine Clusterstruktur abgeleitet werden kann. Die Daten werden hierarchisch zerlegt und durch ein Dendrogramm repräsentiert. Ein Dendrogramm ist eine baumartige Struktur, welche die Datenmenge iterativ in kleinere Teilmengen spaltet, bis jede Teilmenge aus einem Objekt besteht. Abbildung 3.2 zeigt ein Beispiel eines Dendrogramms.

Im Folgenden werden die untersuchten Clusteralgorithmen K-Means und *Density Based Spatial Clustering of Application with Noise* (DBSCAN) beschrieben [9].

K-Means

Der K-Means-Algorithmus gehört zu den partitionierenden Clusteringverfahren und ist einer der einfachsten Clusteringalgorithmen. Aus einer Menge von Objekten wird eine vorher festgelegte Anzahl von k Clustern gebildet, die jeweils ein Clusterzentrum besitzen. Jedes Objekt aus der Datenmenge wird einem Zentrum zugeordnet, wobei eine Distanzfunktion, zum Beispiel die euklidische Distanz, minimiert wird. Initial werden beim K-Means die vorher festgelegten k Clusterzentren zufällig in der Datenmenge verteilt, wobei es Optimierungsmethoden gibt, die beispielsweise die Abstände zwischen den Clusterzentren maximieren, um bessere Ergebnisse zu erzielen. Anschließend wird jedes Objekt mittels einer Distanzfunktion dem Cluster zugeordnet, dessen Zentrum dem Objekt am nächsten ist. Danach werden die Clusterzentren neu berechnet. Diese Schritte werden solange wiederholt, bis sich die Clusterzentren nicht weiter verändern oder eine festgelegte Iterationstiefe erreicht wurde.

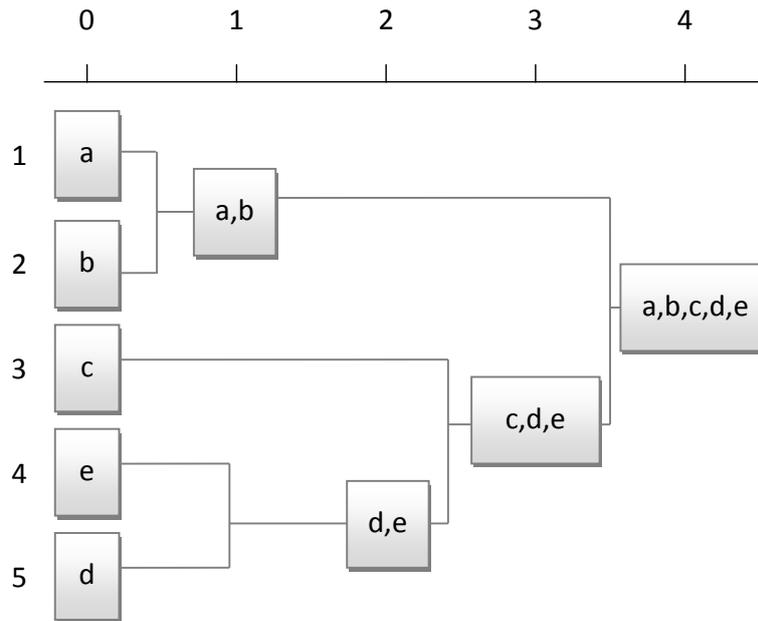


Abbildung 3.2: Beispiel eines Dendrogramms für Hierarchisches Clustering.

Im Folgenden werden die Schritte des Algorithmus noch einmal zusammengefasst:

1. Verteilung der festgelegten k Clusterzentren.
2. Ordne jedes Objekt dem Cluster zu, dessen Zentrum ihm am nächsten liegt.
3. Berechne für jedes Cluster das Clusterzentrum neu.
4. Basierend auf den neu berechneten Zentren: Wiederhole Schritt 2, bis ein Abbruchkriterium erfüllt ist.

Zu den Vorteilen des K-Means gehören, im Vergleich zu anderen Clusteringtechniken, die einfache Implementierung und die schnelle Laufzeit. Nachteilig ist jedoch, dass der Algorithmus nicht immer die beste mögliche Lösung für ein Partitionierungsproblem finden kann, da k ungeeignet für die Daten gewählt sein kann oder die zufällige Wahl der Clusterzentrenpositionen nicht optimal ist. Weiterhin ist die optimale Anzahl der Cluster, die zu Beginn festgelegt werden muss, nicht immer bekannt und bei unterschiedlichen Werten für k können völlig andere Cluster entstehen. Ein weiterer Nachteil des K-Means ist, dass der Algorithmus aufgrund der Minimierung des Objektabstandes zum Clusterzentrum nur sphärische Cluster bilden kann.

DBSCAN

DBSCAN ist ein Akronym für *Density Based Spatial Clustering of Application with Noise*. Das von Ester et al. [8] entwickelte dichte-basierte Clusteringverfahren gliedert Datenobjekte in Cluster und Rauschen.

Grundlagen Die Hauptidee des Algorithmus besteht darin, dass für jeden Punkt eines Clusters in der Nachbarschaft eines gegebenen Radius (ϵ) eine minimale Anzahl von Punkten (*MinPts*) existieren muss. Die Form einer Nachbarschaft wird durch eine Distanzfunktion für zwei Punkte p_1 und p_2 , angegeben durch $dist(p_1, p_2)$, bestimmt. Im Folgenden wird zur Verdeutlichung die Euklidische Distanz im zweidimensionalen Raum betrachtet.

Kernobjekt Ein Objekt p_1 aus der Objektmenge P wird als Kernobjekt bezeichnet, wenn gilt:

$$|N_\epsilon(p_1)| \geq MinPts, \text{ wobei } N_\epsilon(p_1) = \{p_2 \in P | dist(p_1, p_2) \leq \epsilon\} \quad (3.1)$$

Somit ist ein Objekt genau dann Kernobjekt, wenn sich in dessen ϵ -Umgebung mindestens *MinPts* Objekte befinden. Ist ein Objekt kein Kernobjekt, kann es entweder als Randobjekt eines Clusters oder als Rauschen identifiziert werden. In Abbildung 3.3 ist die Definition eines Kernobjektes veranschaulicht.

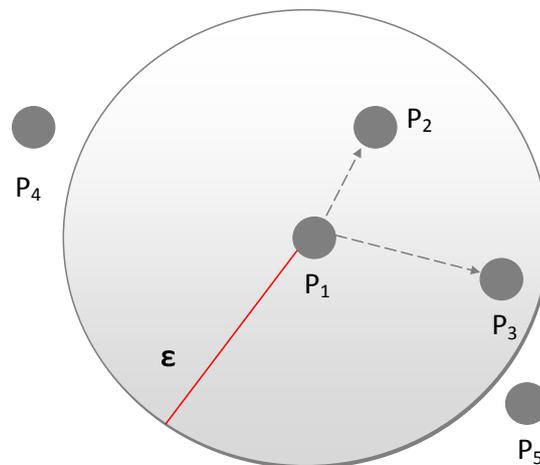


Abbildung 3.3: p_1 ist Kernobjekt, da sich in dessen ϵ -Umgebung drei ($=MinPts$) Objekte, p_1 eingeschlossen, befinden.

Direkte-Dichte-Erreichbarkeit Ein Objekt p_2 ist *direkt dichte-erreichbar* von einem Objekt p_1 ($p_1 p_2 \in P$) bezüglich ϵ und *MinPts*, wenn p_2 sich in der ϵ -Umgebung von p_1 befindet und p_1 ein Kernobjekt ist. Daraus folgt, dass alle Objekte, die sich

in der ϵ -Umgebung eines Kernobjektes befinden, *direkt dichte-erreichbar* vom Kernobjekt sind. Weiterhin bedeutet dies, dass mindestens *MinPts* Objekte vom Kernobjekt *direkt dichte-erreichbar* sind. Für die direkte *Dichte-Erreichbarkeit* gilt die Eigenschaft der Reflexivität: Jedes Kernobjekt ist von sich selbst aus *direkt dichte-erreichbar*.

Dichte-Erreichbarkeit Ein Objekt p_2 heißt *dichte-erreichbar* von einem Objekt p_1 ($p_1, p_2 \in P$) bezüglich ϵ und *MinPts*, falls eine Kette von Objekten q_1, \dots, q_n zwischen p_1 und p_2 existiert, für die gilt:

- q_1 ist von p_1 *direkt dichte-erreichbar*
- $\forall q_i, i \in 1, \dots, n - 1$ gilt: q_{i+1} ist *direkt dichte erreichbar* von q_i
- p_2 ist von von q_n *direkt dichte-erreichbar*

Aus der Definition der *Dichte-Erreichbarkeit* folgt, dass alle Objekte q_1, \dots, q_n Kernobjekte sein müssen. Für die *Dichte-Erreichbarkeit* gelten folgende Eigenschaften:

- Reflexivität: Jedes Kernobjekt ist von sich selbst aus *dichte-erreichbar*
- Transitivität: Falls p_2 von p_1 aus *dichte-erreichbar* ist und p_3 von p_2 aus *dichte-erreichbar* ist, dann ist auch p_3 von p_1 *dichte-erreichbar* ($p_1, p_2, p_3 \in P$)

Dichte-Verbundenheit Ein Objekt p_1 ist *dichte-verbunden* mit einem Objekt p_2 bezüglich ϵ und *MinPts*, falls es ein Objekt q aus derselben Objektmenge gibt ($q \in P$), dass von p_1 und von p_2 aus *dichte-erreichbar* ist. p_1 und p_2 sind somit über q *dichte-verbunden*. Folgende Eigenschaften gelten für die *Dichte-Verbundenheit*:

- Reflexivität: Jedes Kernobjekt ist mit sich selbst *dichte-verbunden*
- Transitivität: Falls p_2 mit p_1 *dichte-verbunden* ist und p_3 mit p_2 *dichte-verbunden* ist, dann ist auch p_3 mit p_1 *dichte-verbunden* ($p_1, p_2, p_3 \in P$)
- Symmetrie: Falls p_1 mit p_2 *dichte-verbunden* ist, dann ist auch p_2 mit p_1 *dichte-verbunden*

Abbildung 3.4 zeigt die (*direkte*) *Dichte-Erreichbarkeit* und die *Dichte-Verbundenheit* von Objekten.

Cluster Ein Cluster C bezüglich ϵ und *MinPts* ist eine nicht-leere Teilmenge von Objekten aus der Objektmenge P , für das die folgende Bedingungen gilt:

- Maximalität: $\forall p_1, p_2$: wenn ein Objekt $p_1 \in C$ und p_2 von p_1 aus *dichte-erreichbar* bezüglich ϵ und *MinPts*, dann ist auch $p_2 \in C$
- Verbundenheit: $\forall p_1, p_2 \in C$: p_1 ist *dichte-verbunden* mit p_2 bezüglich ϵ und *MinPts*

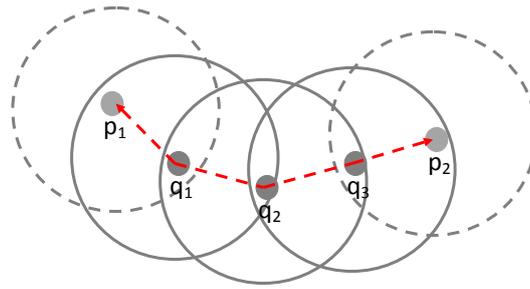


Abbildung 3.4: (*Direkte*) *Dichte-Erreichbarkeit* und *Dichte-Verbundenheit*. p_1 und p_2 sind keine Kernobjekte, jedoch beide vom Kernobjekt q_1 *dichte-erreichbar*. Somit sind die beiden Objekte *dichte-verbunden*. p_1 ist von q_1 *direkt dichte-erreichbar*

Randobjekte und Rauschen Objekte die nicht als Kernobjekt klassifiziert werden, gehören zu den Randobjekten oder zum Rauschen. Randobjekte sind von Kernobjekten aus erreichbar, aber sind selbst keine Kernobjekte, da in ihrer ϵ -Umgebung weniger als *MinPts* Objekte vorhanden sind. Objekte die keinem der gefundenen Cluster C_1, \dots, C_n angehören, werden als Rauschen klassifiziert.

Algorithmus Als Eingabe erhält der Algorithmus die Objektmenge P , sowie die Parameter $MinPts \in \mathbb{N}$ und $\epsilon \in \mathbb{R}, \epsilon \geq 0$. Um ein Cluster zu finden, werden alle Objekte der Objektmenge P nacheinander betrachtet. Der Algorithmus DBSCAN startet mit einem beliebig gewählten Punkt p_1 und bestimmt alle Punkte, die von p_1 *dichte-erreichbar* bezüglich ϵ und *MinPts* sind. Gehört ein Objekt noch nicht zu einem Cluster, so wird ein neuer Cluster erzeugt und die Funktion `ExpandCluster` aufgerufen. `ExpandCluster` prüft, ob das aktuelle Objekt ein Kernobjekt ist. Ist es kein Kernobjekt, so wird das Objekt zunächst als Rauschen betrachtet, kann jedoch in einem späteren Schritt als Randobjekt eines anderen Clusters identifiziert werden. Ist das aktuelle Objekt ein Kernobjekt, so werden von ihm aus alle *dichte-erreichbaren* Objekte bestimmt und mit der aktuellen Cluster-ID versehen. Listing 3.1 gibt den eben beschriebenen Algorithmus als Pseudocode an. Die dort verwendete Funktion `ExpandCluster` ist in Listing 3.2 angeführt.

Abbildung 3.5 verdeutlicht den DBSCAN-Algorithmus an einem Beispiel. Es sind die fünf Objekte p_1, \dots, p_5 , ϵ und $MinPts = 3$ gegeben. Zunächst wird das erste Objekt p_1 aus der Objektmenge betrachtet (1). In dessen ϵ -Umgebung befinden sich, p_1 eingeschlossen, drei Objekte, so dass diese drei Objekte in die Menge `seeds` aufgenommen und mit der ersten Cluster-ID versehen werden. p_1 ist Kernobjekt. Anschließend wird p_1 aus der Menge `seeds` gelöscht und das nächste Objekt (p_2) betrachtet (2). In dessen ϵ -Umgebung befinden sich nur zwei Objekte, so dass p_2 kein Kern-, jedoch ein Randobjekt ist. p_2 wird aus `seeds` gelöscht und p_3 betrachtet (3), in dessen ϵ -Umgebung sich drei Objekte befinden. Da p_1 bereits zum Cluster gehört,

```

1 DBSCAN (SetOfPoints, Eps, MinPts)
2 // Zu Beginn: Alle Objekte aus SetOfPoints sind UNCLASSIFIED,
3 // also keinem Cluster zugeordnet
4 ClusterId := nextId(NOISE) //NOISE ist ClusterID für Rauschen
5 for i from 1 to SetOfPoints.size
6   do
7     Point := SetOfPoints.get(i) //i-tes Objekt
8     if Point.ClId = unclassified then
9       if ExpandCluster(SetOfPoints, Point, ClusterId, Eps, MinPts)
10        then
11          ClusterId := nextId(ClusterId)
12        endif
13      endif
14    endif
15  endfor
16 end // Ende DBSCAN

```

Listing 3.1: Pseudocode DBSCAN. Adaptiert nach [8].

```

1 ExpandCluster(SetOfPoints, Point, ClId, Eps, MinPts) : Boolean;
2 // Sammeln aller Objekte in der Umgebung des aktuellen Objektes
3 // und einfügen in die Menge 'seeds'
4 seeds := SetOfPoints.regionQuery(Point, Eps);
5 if seeds.size < MinPts then // falls aktuelles Objekt keine minPts Nachbarn
6   SetOfPoint.changeClId(Point, NOISE); // füge es dem Rauschen hinzu
7   return false;
8 else // Objekt ist Kernobjekt und alle Punkte in 'seeds'
9   // sind von ihm aus dichte-erreichbar
10  SetOfPoints.changeClIds(seeds, ClId)
11  seeds.delete(Point) // wenn Objekt betrachtet, lösche aus 'seeds'
12  while (!seeds.isEmpty)
13    do
14      currentP := seeds.first()
15      result := SetOfPoints.regionQuery(currentP, Eps)
16      if result.size >= MinPts then // currentP ist Kernobjekt
17        for i from 1 to result.size
18          do
19            resultP := result.get(i)
20            if resultP.ClId
21              in {unclassified, noise} then
22              if resultP.ClId = unclassified then
23                seeds.append(resultP)
24              endif
25            SetOfPoints.changeClId(resultP, ClId)
26          endif // unclassified oder noise
27        endfor
28      endif // result.size >= MinPts
29      seeds.delete(currentP) //currentP ist abgearbeitet -> löschen
30    endwhile // seeds <> Empty
31    return true // Cluster wurde gefunden
32  endif
33 end; // ExpandCluster

```

Listing 3.2: Pseudocode ExpandCluster. Adaptiert nach [8].

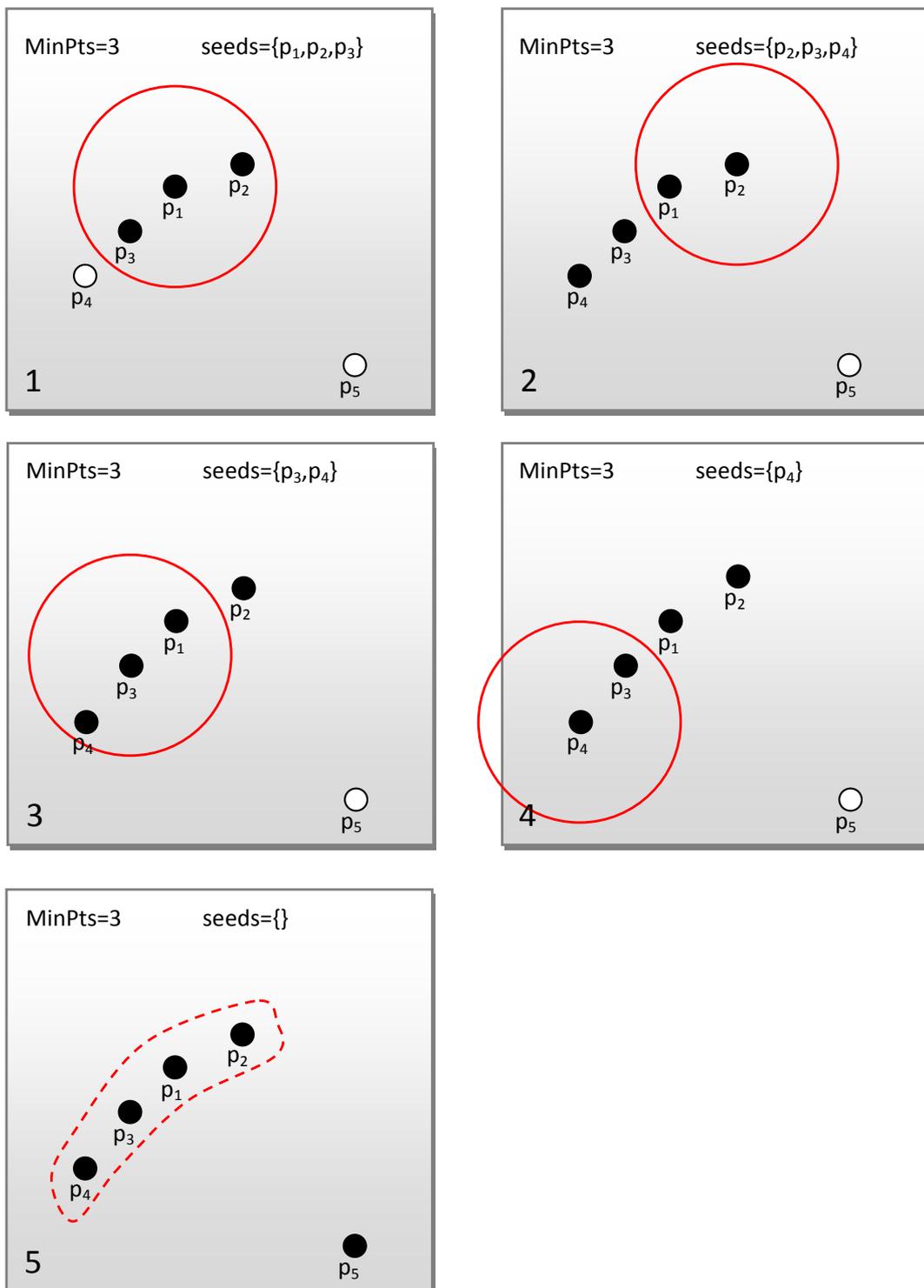


Abbildung 3.5: Beispiel für Algorithmus DBSCAN.

wird dieses Objekt nicht weiter betrachtet, p_4 hingegen in die Menge **seeds** aufgenommen. p_4 gehört somit ebenfalls zum aktuellen Cluster und p_3 wird aus **seeds** gelöscht. Bei Betrachtung des nächsten Objekts wird p_4 als Randobjekt identifiziert und aus der Menge **seeds** gelöscht, die nun leer ist. Die Objekte $p_1 \dots p_4$ bilden somit einen Cluster. Als nächstes wird die Cluster-ID erhöht und das nächste Objekt betrachtet. Da sich in der ϵ -Umgebung von p_5 keine weiteren Objekte befinden, wird dieses als Rauschen identifiziert.

Die Vorteile von DBSCAN sind:

- Das Finden von Dichte-verbundenen Clustern beliebiger Form und Größe
- Das Erkennen von Ausreißern
- Die Clusteranzahl muss nicht bekannt sein

Die Bestimmung der Parameter kann schwierig sein, falls die Dichten einzelner Cluster stark variieren oder die Dichte bei hochdimensionalen Daten schwierig zu definieren ist. Bei den für diese Diplomarbeit verwendeten Daten ist keine Grundwahrheit über die Anzahl und Größe der Cluster vorhanden. Somit ist eine optimale Bestimmung der Parameter kaum möglich, da kein Wissen über die Dichten der verschiedenen Cluster vorhanden ist.

3.1.2 Segmentierungsmethoden

Das Ziel von Segmentierungsmethoden ist es, Segmente zu schaffen, denen eine Bedeutung zugeordnet werden kann. Pixel bzw. Voxel gehören zusammen, wenn sie einem zusammenhängenden Gebiet angehören und ein gleiches Homogenitätskriterium erfüllen, welches von den Daten abhängig ist. Eine Segmentierung weist folgende Eigenschaften auf [38]:

- Vollständig: Jedes Pixel ist einem Segment zugeordnet
- Überdeckungsfrei: Ein Pixel ist genau einem Segment zugeordnet
- Zusammenhängend: Jedes Segment bildet ein zusammenhängendes Gebiet

Das Region Merging ist eine Methode zum Segmentieren von Gebieten in Bildern und wird im Folgenden vorgestellt.

Region Merging

Initial wird beim Region Merging jedes Pixel oder Voxel als ein Segment betrachtet. Anschließend werden zwei benachbarte Regionen zu einer Region zusammengefasst, wenn sie ein gemeinsames Homogenitätskriterium, wie zum Beispiel einen maximalen Grauwertunterschied zwischen Regionen von r_1 und r_2 , erfüllen. Die Segmentierung ist beendet, wenn es keine zwei benachbarten Regionen mehr gibt, die zusammengefasst werden können. Die Zwischenergebnisse werden in einem *Region*

Adjacency Graph (RAG) gespeichert. Ein RAG ist eine topologische Datenstruktur, die ein Bild als ein Reihe von Elementen und seine Beziehungen zueinander beschreibt. Abbildung 3.6 zeigt ein Beispiel, wie Regionen in Beziehung zueinander stehen und den zugehörigen RAG. Listing 3.3 zeigt die Verfahrensweise des Region Merging in Pseudocode.

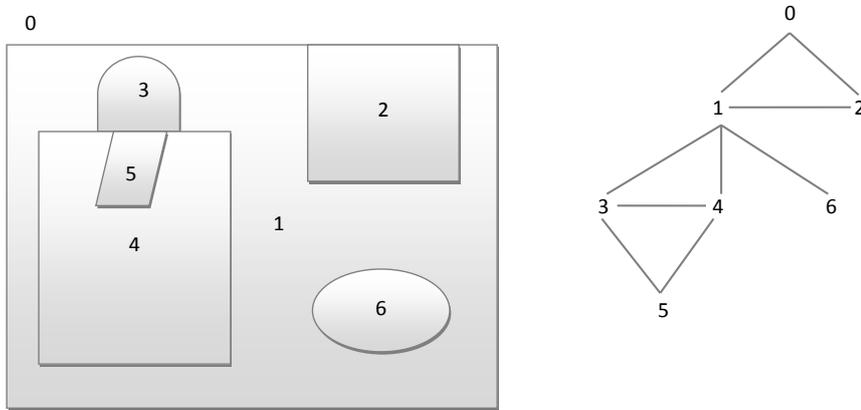


Abbildung 3.6: Im *Region Adjacency Graph* werden die Beziehungen der Strukturen zueinander beschrieben. Strukturen die miteinander verbunden sind werden im RAG durch eine Kante repräsentiert.

```

1  stopMerge = false
2  while !stopMerge
3      do
4          (r1,r2) = MaxSimilarity(region) // Berechnung Ähnlichkeit
5          if sim(r1,r2) > T then
6              region.merge(r1,r2)      // Mergen der Regionen
7          else
8              stopMerge = true        // Beende Region Merging
9          endif
10 endwhile

```

Listing 3.3: Pseudocode Region Merging

In Abbildung 3.7 ist der schematische Ablauf eines Region Mergings dargestellt. Regionen die ein gemeinsames Homogenitätskriterium erfüllen, werden zusammengefügt. Dieser Schritt wird so lange ausgeführt, bis es keine Regionen mehr gibt, die zusammengefügt werden können. Vorteilhaft beim Region Merging ist das Finden beliebiger Regionen. Es werden benachbarte Regionen zusammengefügt und es muss vorher nicht bekannt sein, wie viele Regionen gefunden werden. Als Nachteil ist zu nennen, dass ein geeigneter Schwellenwert für die Ähnlichkeit zwischen Regionen definiert werden muss.

In Tabelle 3.1 werden die Vor- und Nachteile der drei vorgestellten Algorithmen noch einmal gegenübergestellt.

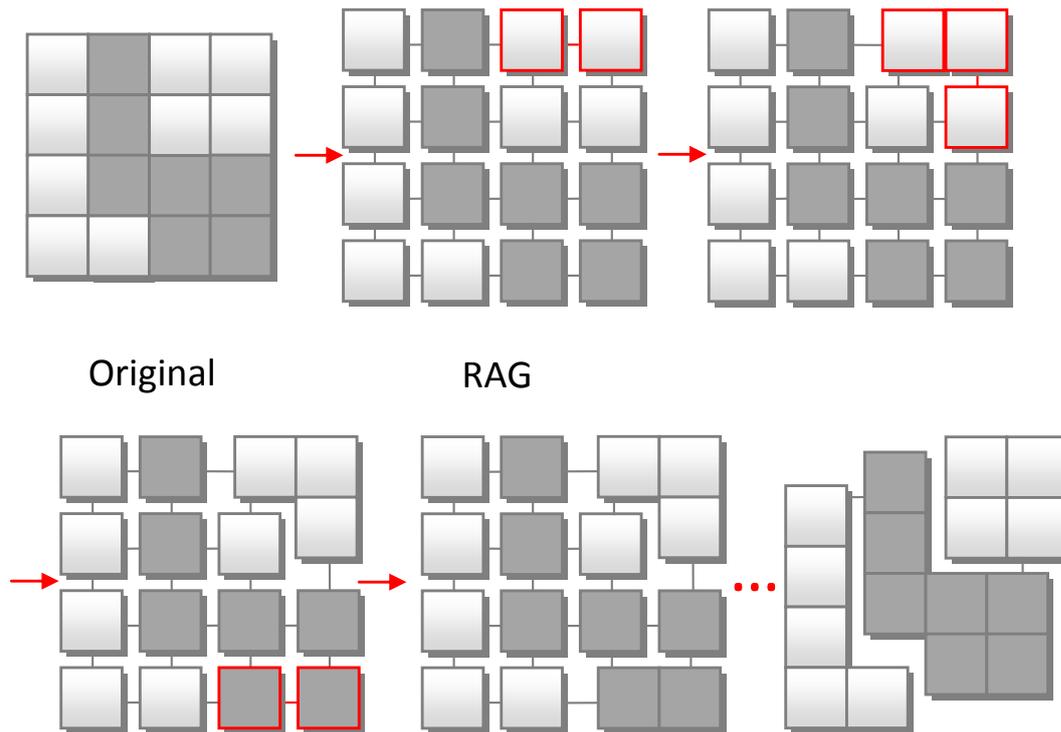


Abbildung 3.7: Beispiel für das Segmentierungsverfahren Region Merging. Initial werden alle Pixel als eine Region betrachtet. Regionen die ein gemeinsames Homogenitätskriterium erfüllen werden zusammengefügt. Dieser Schritt wird so lange ausgeführt bis es keine zwei Regionen mehr gibt, die zusammengefügt werden können.

3.2 Verwandte Arbeiten

Maßgebliche Grundlagen der Arbeit sind Clusteringtechniken. Sie dienen zur Strukturierung von Daten, indem ähnliche Messwerte zu Clustern gruppiert werden. Des Weiteren dienen Segmentierungsverfahren ebenfalls zur Einteilung der Daten in bedeutungsverwandte Bereiche. Im Unterschied zum Clustering ist bei Segmentierungsverfahren die räumliche Nachbarschaft Voraussetzung für die Erzeugung von Regionen. Für die Gruppierung von Regionen wird ein Homogenitätskriterium aufgestellt, das festlegt, wann genau zwei Objekte zusammengehören.

In Bezug auf den Anwendungskontext dieser Arbeit wird zunächst die Drei-Zeit-schritt-methode (Three Time Point Method, 3TP) von Degani et al. [6] vorgestellt, da einige Arbeiten, die in diesem Kapitel vorgestellt werden, diese nutzen. Folgend werden Verfahren zum Clustern und Segmentieren von dynamischen Daten aufgeführt.

K-Means	DBSCAN	Region Merging
+ Einfach	+ Beliebige Cluster	+ Beliebige Regionen
+ Geringer Aufwand	+ Keine Vorgabe Anzahl Cluster k	+ Keine Vorgabe Anzahl Cluster k
– Sphärische Cluster	+ Erkennen von Ausreißern	+ Ausreißer in Form von Regionen mit einem Pixel/Voxel
– Vorgabe Anzahl Cluster k	+ Dichte-verbundene Cluster	– Bestimmung eines Schwellenwertes für die Ähnlichkeit zwischen Regionen
– Keine Ausreißer	– Bestimmung der Parameter, falls Dichten einzelner Cluster stark variieren	
– Unterschiedliche Cluster (k und zufällige Zentren)	– Probleme bei hochdimensionalen Daten	

Tabelle 3.1: Vor- und Nachteile des K-Means, DBSCAN und Region Merging.

3.2.1 Klassifizierung und Visualisierung von Tumoren mit der Drei-Zeitschrittmethode

Degani et al. [6] beschreiben eine modellbasierte Methode zur Optimierung der räumlichen Auflösung unter Verwendung von drei Zeitpunkten. Mit dieser Methode kann die Heterogenität eines Tumors bezüglich mikrovaskulärer Permeabilität und extrazellulärer Fraktion charakterisiert werden. Dies kann die Einschätzung eines Tumors zur Diagnose unterstützen.

Es wird gezeigt, dass drei gewählte Zeitpunkte entlang einer kontrastverstärkten Kurve, einer vor der Kontrastmittelgabe (t_1) und zwei danach (t_2, t_3), ausreichend sind, um das *Wash-In* und *Wash-Out*-Verhalten des Kontrastmittels zu beschreiben. Das *Wash-Out* wird von den relativen Intensitätswerten $[I(t_2), I(t_3)]$ der beiden betrachteten Zeitpunkte nach der Kontrastmittelgabe geschätzt und in drei Muster eingeteilt, die durch ihren Farbton dargestellt werden: Ein langsames *Wash-Out* mit $I(t_2) < I(t_3)$ wird rot, ein normales mit $I(t_2) = I(t_3)$ grün und ein schnelles mit $I(t_2) > I(t_3)$ blau dargestellt. Das *Wash-In* wird von dem initialem Wert aus $I(t_1)$ zu $I(t_2)$ geschätzt und seine Größe auf die Farbintensität abgebildet. Somit wird für jedes Pixel mittels der Drei-Zeitschritt-Methode (3TP) das *Wash-Out*-Muster und die *Wash-In*-Rate bestimmt und durch Farbton und -intensität dargestellt.

3.2.2 Clustering auf dynamischen Daten

Im folgenden Abschnitt werden Arbeiten vorgestellt, die ein Clustering auf dynamischen Daten ausführen. Dazu werden zunächst Arbeiten erläutert, die auf DCE-MRT-Daten clustern, gefolgt von Arbeiten, die ein Clustering auf anderen dynamischen Daten ausführen.

Clustering auf DCE-MRT-Daten

Chen et al. [3] präsentieren eine Fuzzy C-Means (FCM)-basierte Technik für die automatische Identifikation von kinetischen Kurven von Brustläsionen auf DCE-MRT-Daten, mit Hilfe derer ein Tumor als maligne oder benigne klassifiziert werden kann. Die Autoren beziehen sich auf ein Paper von Kuhl et al. [20], die die Kurventypen der Signalintensitäten, gemittelt über eine Region von Interesse (Region of Interest, ROI), für maligne und benigne Tumoren untersuchten. Kuhl et al. [20] testeten 101 maligne und 165 benigne Tumoren und stellten fest, dass bei den malignen Tumoren 8,9% *Steady*-, 33,6% *Plateau*- und 57,4% *Wash-Out*-Kurven bei den gemittelten Kurven auftraten. Bei den benignen Läsionen hingegen traten 83% *Steady*-, 11,5% *Plateau*- und 5,5% *Wash-Out*-Kurven auf. Diese Verteilung wurde als signifikant unterschiedlich bewertet und erreichte insgesamt eine diagnostische Genauigkeit von 86% (Sensitivität: 91%, Spezifität: 83%).

Die von Chen et al. [3] vorgeschlagene Methode analysiert direkt die Relative Enhancement-Kurve jedes Voxels in der 3D-Läsion, die vorher manuell und computer-gestützt, nach Vorlage von [2], segmentiert wurde. Anschließend wird die charakteristischste kinetische Kurve (Characteristic kinetic curve, CKC) identifiziert. Das FCM-Clustering wird genutzt um die RE-Kurven in eine Anzahl c von Prototypen zu kategorisieren. Anschließend wird die Kurve ausgewählt, die am besten für die diagnostischen Zwecke geeignet ist, in diesem Fall die Kurve mit der höchsten initialen Anreicherung. Die Methode wurde mit 121 Läsionen getestet, von denen 77 maligne und 44 benigne waren. Abbildung 3.8 zeigt ein Beispiel für die Kurvenidentifikation für maligne (3.8 A) und benigne (3.8 B) Fälle. In jedem Plot ist die gemittelte Kurve über die gesamte Läsion (gestrichelt) und die charakteristische Kurve CKC (Linie), die durch das FCM-Clustering identifiziert wurde, dargestellt. Für die malignen Läsionen in Abbildung (3.8 A) sind beispielsweise die gemittelten Kurven im Plot (a) bis (c) *Steady* und die CKC ein *Plateau* oder *Wash-Out*. Die Kurven in Abbildung (3.8 B) zeigen für die benignen Tumoren in Plot (a) bis (f) sowohl für die gemittelten Kurven als auch für die CKC eine *Steady*-Kurve. Dies zeigt, dass die vorgeschlagene FCM-Methode allgemein ein malignes kinetisches Erscheinungsbild von krebsartigen Läsionen erhöht. Um einen Tumor als maligne oder benigne klassifizieren zu können, wurden vier Merkmale der CKC jeder Läsion extrahiert:

- *PE* (Maximum Enhancement)
- *TTP*
- *Wash-In* (Uptake-Rate)

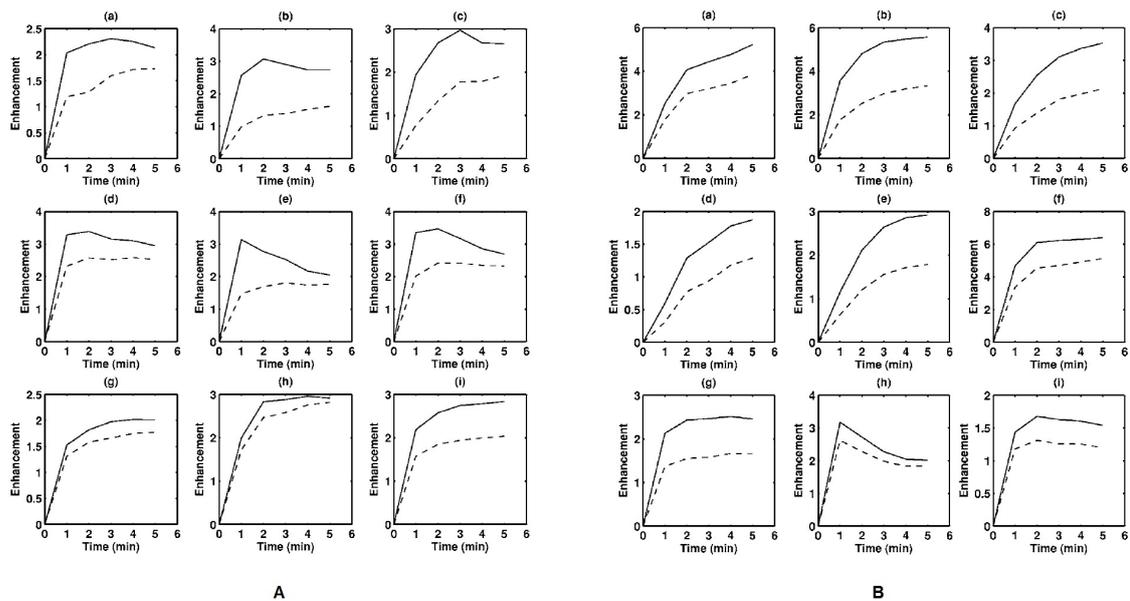


Abbildung 3.8: Beispiel für maligne (A) und benigne (B) Tumoren. In jeder Darstellung stellt die gestrichelte Linie die gemittelte Kurve über die gesamte Läsion dar. Die durchgezogene Linie zeigt die charakteristische kinetische Kurve, die mit der Fuzzy-C-Means basierten Methode automatisch identifiziert wurde [3].

- *Wash-Out* (Wash-Out-Rate)

Die Parameter wurden anschließend in acht Histogrammen dargestellt. Jeder Parameter für die gemittelte Kurve und die CKC sowie die benignen den malignen Werten gegenübergestellt. Insgesamt stieg das *PE* sowohl für die malignen als auch für die benignen Läsionen durch die CKC, ein deutlicher Unterschied zwischen den Gruppen konnte jedoch nicht beobachtet werden. Für die letzten drei Merkmale erzielten die CKC größere Unterschiede zwischen den malignen und benignen Gruppen im Vergleich zu den gemittelten Kurven. CKC neigen vor allem bei den malignen Läsionen dazu, einen früheren *TTP* zu besitzen, als in gemittelten Kurven.

In der Arbeit von Castellani et al. [1] wird eine Methode vorgeschlagen, die Techniken zum Clustern und Klassifizieren für DCE-MRT-Brust-Daten kombiniert. Zuerst wird auf den RE-Kurve eine Merkmalsextraktion durchgeführt, bei der die folgenden vier Parameter abgeleitet werden:

- *TTP*
- *Integral*
- *Integral* vom ersten Zeitpunkt bis zum *TTP*

- *Wash-Out-Rate*

Um die Parameter für den Clusteringprozess vergleichbar zu machen, werden die Parameter standardisiert. Anschließend werden die Tumorvoxel basierend auf einem Mean Shift-Paradigma segmentiert. Dieses hat sich als robust und nützlich für verschiedene und heterogene Clusteringaufgaben gezeigt. Im Anschluss wird ein Klassifizierer, in diesem Fall eine Support Vector Machine (SVM), trainiert, um die Tumorregionen aus dem Clustering zu klassifizieren.

Es wurden verschiedene Experimente mit der gleichen Art von Tumor durchgeführt, die belegen, dass die extrahierten Regionen sowohl vom Mean Shift-Clustering als auch vom SVM-Klassifizierer eine medizinische Bedeutung aufweisen. Dies wurde durch medizinische Forscher bestätigt.

Stoutjesdijk et al. [37] nutzen ein Mean Shift multidimensionales Clustering (MS-MDC) um Läsionen in mehrere räumlich zusammenhängende Cluster zu teilen. Zunächst muss der Anwender ein Voxel im Tumor identifizieren. Von diesem aus wird die Läsion durch ein Schwellenwertverfahren vom Hintergrund abgegrenzt. Beim Mean Shift-Clustering werden anschließend Voxel anhand ihrer relativen Anreicherung und *Wash-Out-Rate* in Cluster gruppiert. Die Anzahl der Cluster ist abhängig von der Größe und Heterogenität des Tumors. Jedes Läsionenvoxel ist einem Cluster zugeordnet. Anschließend soll der Cluster gefunden werden, dass am repräsentativsten für die gesamte Läsion ist. Dazu wird der Cluster gesucht, der am verdächtigsten ist.

Die Klassifizierungsergebnisse, die unter Nutzung der Anreicherungscharakteristik und automatisch ermittelten ROI eingeschätzt wurden, waren besser, als die Ergebnisse basierend auf einer Histogrammanalyse.

Nattkemper und Wismüller [26] schlagen selbstorganisierende Karten (Self-Organizing Maps, SOM) für die Merkmalsvisualisierung von DCE-MRT-Brustdaten vor. Es wurden 14 Datensätze mit sieben malignen und sieben benignen Läsionen verwendet. Diese wurden über sechs Zeitpunkte aufgenommen, die in einem sechsdimensionalen Merkmalsvektor für jedes Voxel resultieren. Die Signalwerte aller Datensätze wurden mit einem Skalierungsfaktor skaliert. Der Skalierungsfaktor ergibt sich aus dem höchsten Signalwert der gesamten 14 Datensätze, nachdem Ausreißer eliminiert wurden. Um einen Trainingsdatensatz zu erstellen wurde malignen Tumoren das Klassenlabel -1 und benignen das Klassenlabel 1 zugeordnet. Anschließend wurde der unüberwachte Lernalgorithmus SOM für eine Dimensionenreduzierung angewendet, indem Prototypenvektoren auf einem $N \times N$ -Gitter erstellt wurden.

Für die Visualisierung der Ergebnisse wurde jedem Knotenpunkt anhand des Prototypenvektors die Farbe Rot bei malignen und Blau bei benignen Tumoren zugeordnet. Die Farbintensität ist abhängig von der Anreicherung, die Farbe von der *Wash-Out*-Charakteristik.

Die SOM wurden mit zwölf Tumoren trainiert und einem malignen und einem benignen getestet. Die Ergebnisse zeigten, dass SOM in der Lage sind einen sechsdimensionalen

mensionalen Merkmalsraum auf zwei Dimensionen zu projizieren und die benignen von den malignen Merkmalen zu separieren.

Clustering auf anderen dynamischen Daten

Wismüller et al. [43] schlagen in ihrem Paper ein neuronales Netzwerkclustering auf dynamischen kontrastverstärkten MRT-Zeitreihen von Patienten mit und ohne Schlaganfall vor. Die Perfusions-MRT-Daten sollen ohne Einbeziehung spekulativen Wissens, wie beispielsweise dem Wissen über Kontrastmittelverdünnungsmodelle und nur auf Grundlage der Beobachtung der kompletten MRT-Signalzeiten analysiert werden.

Neuronales Netzwerkclustering ermöglicht eine selbstorganisierte datengetriebene Zerlegung der dynamischen kontrastverstärkten Perfusions-MRT in Bezug auf ihre feinen Unterschiede der Signalamplituden und Dynamiken.

Zur Datenreduktion werden Vektorquantisierungsmethoden (VQ-Methoden) verwendet, die den Datenraum auf einen begrenzten Satz von prototypischen Merkmalen abbilden, einem so genannten Codebuch. Die Prototypenvektoren in dem Codebuch sind durch einen Index nummeriert und bilden Repräsentanten für die Merkmalsvektoren, die durch ein Abstandsmaß auf die Prototypenvektoren abgebildet werden. Ziel ist es, die Merkmalsvektoren möglichst gut zu repräsentieren. Für Perfusions-MRT-Aufnahmen repräsentiert der Merkmalsvektor den Pixelzeitverlauf (Pixel Time Course, PTC). Die drei Verfahren Kohonen's Self-Organizing Map, Fuzzy C-Means [23] und Minimal Free Energy VQ [33] wurden als Lernverfahren eingesetzt, um die Prototypenvektoren zu finden.

Eine Studie belegte, dass die neuronalen Netzwerkclusteringergebnisse eine gute Übereinstimmung mit den Informationen aus den konventionellen Perfusionsparameterkarten aufweisen. Sie können zusätzliche Informationen geben und sind somit eine ergänzende Methode.

In der Arbeit von Goutte et al. [14] wird ein Clustering auf funktionellen MRT Zeitdatensätzen vorgeschlagen, um gleiche Aktivierungen zwischen Voxeln aufzudecken. Es wird die Annahme getroffen, dass das Muster der Aktivierung eine Struktur aufweist und diese in wenige Typen von ähnlichen Aktivierungen geteilt werden kann. Zu jedem von diesen Typen gibt es ein korrespondierendes Cluster mit ähnlich aktivierten Voxeln, dessen Zentrum die „typische“ Zeitserie für diese Voxel repräsentiert. Diese Repräsentanten können dann bezüglich deskriptiver Parameter wie Aktivierungsstärke und Verzögerung analysiert werden. Um Voxel mit ähnlichen Aktivierungen zu finden werden K-Means und hierarchisches Clustering vorgeschlagen. Zur Reduzierung der Daten werden vor dem Clustering Voxel entfernt, die sicher nicht aktiviert sind. Die Anzahl der Cluster k wurde auf drei gesetzt und versucht zwei Cluster mit Voxeln unterschiedlicher Aktivierungstypen zu finden und dem dritten schlecht oder nicht aktivierte Voxel zuzuordnen. In einem weiteren Test wurde die Clusteranzahl $k = 7$ gesetzt und anschließend die Varianz der Voxel im Cluster betrachtet. Bei sieben Clustern war die durchschnittliche Varianz der Cluster geringer als bei drei Clustern und der Repräsentant somit für die Cluster aussagekräftiger.

Zum Vergleich wurde ein agglomeratives hierarchisches Clustering genutzt, bei dem zunächst jedes Voxel einen Cluster repräsentiert und iterativ zu einem großen Cluster zusammengefügt wird. Um die Ergebnisse zu vergleichen, wurden die entsprechenden Iterationstiefen für drei und sieben Cluster gewählt. Bei sieben Clustern erreichen beide Algorithmen einen ähnlichen Wert der Pixelvarianz in einem Cluster, die Partition in drei Cluster ist jedoch beträchtlich schlechter im Vergleich zu einer gleichwertigen Partition mit K-Means.

3.2.3 Segmentierung von Perfusionsdaten

Glaßer et al. [12] präsentieren in ihrer Arbeit einen visuellen Analyseansatz für Brusttumor DCE-MRT-Daten, der einen voxelweisen glyphbasierten Überblick und eine regionenbasierte Analyse bietet. Der Analyseansatz enthält drei Schritte:

1. Voxelweise Evaluierung der Tumor-Anreicherungskinetik
2. Zusammenfügen von Voxeln mit ähnlicher Anreicherungskinetik mit Region Merging
3. Statistische Analyse der Regionen unter Berücksichtigung der gemittelten RE-Kurven und deskriptiver Perfusionsparameter

Es wird die von Degani et al. [6] vorgeschlagene Drei-Zeitschritt-Methode verwendet, die eine automatische Klassifizierung der RE-Kurven ermöglicht. Die Kurven werden nach ihrem Anstieg in der frühen Postkontrastphase und dem Kurventyp in der mittleren und späten Postkontrastphase in neun Klassen eingeordnet. Da diese Methode feste Zeitpunkte betrachtet, wurde diese für die verwendeten Daten entsprechend angepasst, da die Aufnahmezeiten der Daten variieren. Für die voxelweise Kurvenanalyse der RE-Kurvenform in der mittleren und späten Postkontrastphase und der Kontrastmittelanreicherung wurde eine glyphbasiertes Ansicht auf den RE-Kurven und der Anreicherungskinetik entwickelt. Das RE zu einem bestimmten Zeitpunkt wurde mit einer HLS-Farbskala (H = Hue (Farbe), S = Saturation (Farbsättigung), L = Lightness (relative Helligkeit)) farbkodiert. Rot bildet Maximumwerte ab, blau Minimumwerte. Anschließend wurden die Kurvenformen jedes Voxel mit der für diese Daten angepassten 3TP-Methode extrahiert und die abgeleitete Kurvenform auf die Helligkeit jedes Glyphen abgebildet. Somit kann das Relative Enhancement und die RE-Kurvenform der Voxel direkt interpretiert werden. Obwohl diese Visualisierung einen schnellen Überblick ermöglicht, ist sie wenig intuitiv. Einzelne Voxel können Ausreißer aufgrund von Rauschen oder Bewegungsartefakten sein. Daher ist eine automatische Region of Interest (ROI) Identifikation notwendig.

Es wurde ein Region Merging entwickelt, das Voxel mit ähnlichen Perfusionseigenschaften zusammenfügt. Aus den RE-Kurven wurden die drei Perfusionsparameter *Wash-In*, *Wash-Out* und *PE* abgeleitet und in einem dreidimensionalen Merkmalsvektor gespeichert. In einem vergleichenden Test wurde herausgefunden, dass der

Verlauf der Kurve in der frühen Postkontrastphase einen höheren Einfluss auf die Ähnlichkeit zwischen Regionen hat, als die Kurvenform in der mittleren und späten Postkontrastphase. Da beide Attribute betrachtet werden sollten, wurde der Merkmalsvektor um eine vierte Dimension, dem *Time To Peak*, erweitert. Der Vektor beinhaltet somit folgende Merkmale:

1. Durchschnittlicher *Wash-In*,
2. Durchschnittlicher *Wash-Out*,
3. Durchschnittliches *Peak Enhancement* und
4. *Time To Peak*

Zu Beginn wird jedes Voxel als eine Region und anschließend die Regionen in einer Sechser-Nachbarschaft betrachtet. Zwischen den Regionen wird eine Ähnlichkeit mit einem Korrelationskoeffizienten berechnet und Regionen zusammengefügt, wenn sie einen Schwellenwert von $P_{min} = 0,99$ nicht unterschreiten. Abbildung 3.9 zeigt ein Beispiel für das Ergebnis des Region Mergings, in dem die zehn größten Regionen farbkodiert dargestellt worden sind. Für die Analyse der Regionen mit ähnlich perfundierten Voxeln wurden die durchschnittlichen Kurven der Region in einem RE-Kurven-Diagramm dargestellt und analysiert. Zusätzlich beinhaltet das Diagramm die prozentuale Größe der Region vom gesamten Tumor und den Kurventyp.



Abbildung 3.9: Beispiel mit fünf axialen Schichten eines kleinen Tumors, in denen die zehn größten Region, die mit dem Region Merging extrahiert wurden, farbig dargestellt werden.

Vergleich Um den präsentierten Ansatz zu evaluieren, wurde eine vergleichende Studie mit zehn großen und zehn kleinen Tumoren durchgeführt. Der Vergleich beinhaltet die angepasste 3TP-Methode (s_{3tp}) und das Region Merging basierend auf dem drei- (s_{3f}) und vierdimensionalen (s_{4f}) Merkmalsvektor. Die Ergebnisse sowie die visuelle Darstellung wurden miteinander verglichen.

Beim Vergleich der Ergebnisse besaßen beide Methoden genauso viele *Wash-Out*-Kurven, da für den vorgeschlagenen Ansatz lediglich die 3TP-Methode an die Daten angepasst wurde. Die 3TP-Methode liefert neun verschiedene Klassen, wobei eine Klasse Voxel enthalten kann, die nicht räumlich verbunden sind. Für einen Vergleich der Regionen wurde auf den Ergebnissen eine Connected Component Analyse

(CCA) mit einer Sechser-Nachbarschaft durchgeführt, die zusammenhängende Regionen liefert.

Zuerst wurde das Abbruchkriterium, der Schwellenwert $P_{min} = 0,99$, des Region Mergings untersucht. Für diesen Schwellenwert wurde eine qualitative Analyse für die Werte 0,9 bis 0,99 mit einer Schrittweite von 0,1 mit einem Radiologen durchgeführt, bei der herausgefunden wurde, dass P_{min} mindestens 0,95 sein sollte. Für die Werte zwischen 0,97 und 0,99 traten nur geringe Änderungen der durchschnittlichen Regionenanzahl und -größe auf, so dass P_{min} auf 0,99 festgelegt wurde.

Danach wurden die Regionen verglichen. Für beide Tumorengrößen enthielt s_{3f} mehr Regionen mit einem Voxel. Allgemein sind jedoch weniger große Regionen einfacher zu analysieren als viele kleine und somit scheinen s_{4f} und s_{3tp} für die Analyse geeigneter zu sein. Für beide Methoden werden ähnliche Ergebnisse erzielt, wenn nur Regionen betrachtet werden die mehr als einen Voxel enthalten.

Zuletzt wurden die *Wash-Out*-Kurven verglichen. Größere Tumoren weisen mit s_{4f} weniger Regionen mit *Wash-Out*-Kurven auf als s_{3tp} , bei kleineren Tumoren ist es umgekehrt.

Der Vergleich der prozentualen Tumorregionen, die *Wash-Out*-Kurven aufweisen, führte bei s_{3f} und s_{4f} zu ähnlichen Ergebnissen.

Zusammenfassend liefert das Region Merging mit dem vierdimensionalen Merkmalsvektor und dem Schwellenwert $P_{min} = 0,99$ bessere Ergebnisse als s_{3f} , jedoch ähnliche Ergebnisse wie s_{3tp} .

Die voxelweise Übersicht für die entwickelte Methode wird mit einem glyphbasierten Ansatz realisiert. Für eine 3D-Ansicht ist eine Übersicht des Brusttumors verfügbar, in dem verdächtige Voxel im ersten Zeitschritt hervorgehoben sind. Da die Konzentration auf der Auswertung der RE-Kurven liegt, wurden nur Voxel betrachtet, die mindestens einen Anstieg von 50% in der frühen Postkontrastphase in Kombination mit einer abfallenden Kurve aufweisen.

Im nachfolgenden Kapitel wird das Konzept der vorliegenden Arbeit erläutert. Um inhaltsverwandte Bereiche in den Daten zu finden, werden die Clusteringverfahren K-Means und DBSCAN sowie das von Glaßer et al. [12] implementierte Segmentierungsverfahren Region Merging verwendet. Anschließend werden die erhaltenen Regionen als maligne oder benigne klassifiziert. Dazu wird die von Degani et al. [6] vorgestellte 3TP-Methode genutzt.

4 Konzept

Im Folgenden wird das Lösungskonzept dieser Diplomarbeit vorgestellt. Dazu werden zunächst die Eingabeparameter, auf denen das Clustering durchgeführt wird, sowie deren Berechnung erläutert. Zu diesen gehören die abgeleiteten Perfusionsparameter, von denen mittels einer Korrelationsanalyse für jeden Tumor ermittelt wird, welche Parameter eine hohe Korrelation aufweisen. Von den Parametern die hoch korrelieren, wird ein Repräsentant gewählt und die anderen vom Clustering ausgeschlossen, um die Daten zu reduzieren. In einem weiteren Schritt wird auf den Ergebnissen der Korrelationsanalyse eine Hauptkomponentenanalyse durchgeführt. Auf Grundlage dieser werden die Hauptkomponenten mit der höchsten Aussagekraft, die mindestens 90% der Varianz abdecken, ebenfalls für das Clustering gewählt. Im Anschluss werden die gewählten Parameter der Algorithmen und das für den K-Means angepasste Distanzmaß vorgestellt. Da K-Means und DBSCAN lediglich Cluster und keine Regionen liefern, die für die Klassifizierung der Tumoren benötigt werden, wird auf deren Ergebnissen eine Connected Component Analyse durchgeführt. Im darauf folgenden Abschnitt wird die Klassifizierung der Tumoren mit der für die Daten angepassten Drei-Zeitschritt Methode (vgl. 3.2.1) vorgenommen und die Darstellung der Ergebnisse erläutert. Am Ende des Kapitels wird ein Einblick in die Aufgaben der Evaluierung gegeben, bei der die Ergebnisse der unterschiedlichen Algorithmen miteinander verglichen werden. Anhand dieser Ergebnisse wird eine automatische Klassifizierung der Tumoren vorgenommen und die Klassifizierungsergebnisse mit den Ergebnissen des histopathologischen Befundes verglichen. Die Schritte des Konzepts sind in Abbildung 4.1 noch einmal zusammengefasst.



Abbildung 4.1: Zunächst werden die Perfusionsparameter berechnet, auf denen im Anschluss eine Korrelations- und Hauptkomponentenanalyse ausgeführt wird. Danach werden die ausgewählten Algorithmen vorgestellt, auf dessen Ergebnissen im Anschluss die Tumoren als maligne und benigne klassifiziert werden. Die Clustering- bzw. Segmentierungs- und Klassifikationsergebnisse werden zum Schluss evaluiert.

Für die Erweiterungen und Integration der Algorithmen steht ein Framework in MATLAB zur Verfügung. Die Algorithmen DBSCAN und Region Merging auf den

Perfusionsdaten sind ebenfalls bereits in MATLAB vorhanden und mussten nicht implementiert werden.

4.1 Eingabeparameter

In der Literatur wurden bereits verschiedene Verfahren angewendet, um Tumoren als maligne oder benigne zu klassifizieren. In dieser Arbeit wird untersucht, ob die aus den RE-Kurven abgeleiteten Perfusionsparameter zur Klassifizierung von Tumoren geeignet sind. Deshalb werden diese als Eingabeparameter für die Clusteringalgorithmen K-Means und DBSCAN sowie die Segmentierungsmethode Region Merging verwendet. Weiterhin wird eine Hauptkomponentenanalyse auf den Perfusionsparametern durchgeführt und die Hauptkomponenten mit der größten Information, die mindestens 90% der Varianz abdecken, als mögliche Eingabeparameter für die Algorithmen in Betracht gezogen.

Für jeden Voxel eines Datensatzes kann aus den zeitlichen Aufnahmen eine Relative Enhancement-Kurve erstellt werden, von welcher die in Kapitel 2.4.3 beschriebenen sieben Perfusionsparameter abgeleitet werden können. Für die verwendeten Datensätze wurden die Parameter *Peak Enhancement*, *Time To Peak*, *Integral*, *Wash-In* und *Wash-Out* für alle Datensätze im Vorfeld mit MeVisLab einzeln berechnet. *Wash-In* und *Wash-Out* wurden berechnet, indem feste Zeitpunkte der Kurven verwendet wurden. Somit konnten Peaks in den Daten übersehen werden und Fehler in den Daten entstehen. Deshalb werden diese beiden Parameter neu berechnet. Neben den fünf genannten Parametern können noch die *Mean Transit Time* und der *Mean Intensity Time Ratio* von den RE-Kurven abgeleitet werden. Diese standen jedoch nicht für alle verwendeten Datensätze zur Verfügung und werden somit berechnet. Für die Berechnung dieser vier Perfusionsparameter wird eine Funktion implementiert, die die Parameter für eine beliebige Anzahl von Datensätzen automatisch berechnet.

Die Ermittlung bzw. Berechnung der Parameter wird im Folgenden erläutert.

Peak Enhancement

Das *Peak Enhancement* ist der maximal erreichte Intensitätswert und ergibt sich direkt aus den Daten.

Ermittlung des Time To Peak

Der *Time To Peak* gibt die Zeit vom Beginn bis zum Erreichen des Peak Enhancements an und kann ebenfalls aus den Daten abgelesen werden.

Berechnung des Integrals der Kurve

Die Aufnahmen der Perfusions-MRT erfolgten bei allen Datensätzen zu festen Zeitpunkten, so dass die RE-Kurven diskrete Kurven darstellen. Die Fläche zwischen

zwei Zeitpunkten hat deshalb die Form eines Trapezes. Das Integral der Kurve wird berechnet, indem die Flächen der Trapeze zwischen den Zeitpunkten addiert werden.

Berechnung von *Wash-In* und *Wash-Out*

Um den Wert für den Parameter *Wash-In* zu erhalten, wird vom Zeitpunkt t_1 bis zum Zeitpunkt des *TTP* der Anstieg A (Formel 4.1) des Kurvenabschnitts dieser beiden Zeitpunkte berechnet. Da für den *Wash-In* und *Wash-Out* die Werte mit festen Zeitpunkten berechnet wurden und somit Peaks übersehen werden konnten, werden diese Werte mit dem *TTP* neu berechnet, um den Fehler zu verringern.

$$A = \frac{y_2 - y_1}{x_2 - x_1} \quad (4.1)$$

Der *Wash-Out* wird analog zu dem *Wash-In* berechnet und nimmt einen negativen Wert an.

Aufgrund des Kontrastmittels gibt es in den verwendeten Daten immer einen *Wash-In*. Der *Wash-Out* kann in einigen Fällen Null sein, und zwar genau dann, wenn der *TTP* dem letzten augenommenen Zeitpunkt entspricht.

Berechnung der *Mean Transit Time*

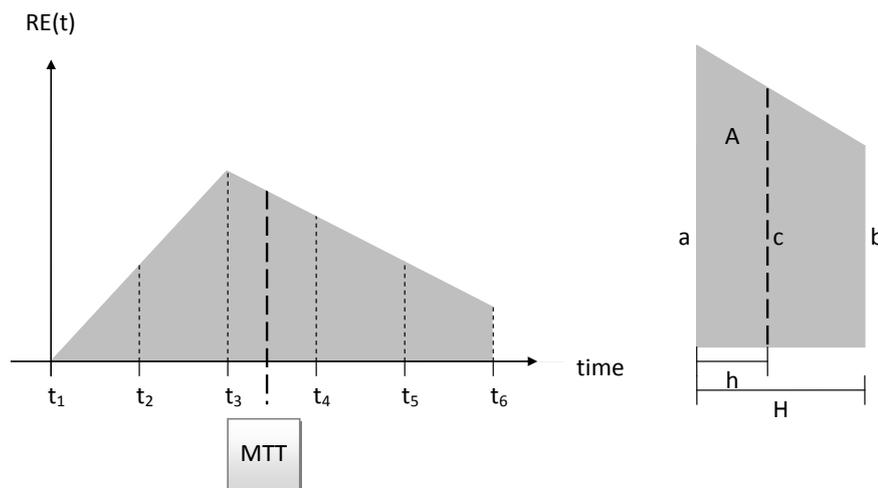


Abbildung 4.2: Die *Mean Transit Time* gibt den Zeitpunkt an, der das *Integral* genau bei der Hälfte seines Wertes teilt.

Abbildung 4.2 veranschaulicht die Berechnung der *MTT*. Da das *Integral* bereits berechnet wurde, kann automatisch bestimmt werden, in welchem Trapez und somit zwischen welchen zwei Zeitpunkten die *MTT* liegt. Zur Berechnung wird die Formel für den Flächeninhalt eines Trapezes ermittelt (Formel 4.2):

$$A = \frac{(a + c)}{2} \times h \quad (4.2)$$

Durch Gleich- und Umstellen der Formel ergibt sich für die Berechnung von h :

$$h = \frac{(2A)}{(a + \sqrt{2A(b-a)/H + a^2})} \quad (4.3)$$

Die MTT berechnet sich anschließend wie folgt:

$$MTT = t_i + h \quad (4.4)$$

In Abbildung 4.2 liegt die MTT zwischen t_3 und t_4 . t_i ist der früher aufgenommene der beiden Zeitpunkte (t_3), zwischen denen die MTT liegt und zu dem h addiert wird. A ist die Gesamtfläche des Trapezes zwischen den beiden Zeitpunkten (t_3 und t_4). a ist der gemessene Intensitätswert zum früheren (t_3), b zum späteren aufgenommenen Zeitpunkt (t_4). H gibt den Wert zwischen zwei Zeitpunkten an und ist bei der Berechnung der genutzten Datensätze immer 1. Die Werte der Zeitpunkte t_3 und t_4 gelten nur für dieses Beispiel und sind von den Kurven der Voxel abhängig.

Berechnung des Mean Intensity Time Ratio

Die Berechnung des *Mean Intensity Time Ratio* erfolgt mittels der Parameter PE und TTP . Diese Parameter können aus den Kurven abgelesen werden.

$$MITR = \frac{PE}{TTP} \quad (4.5)$$

4.2 Korrelations- und Hauptkomponentenanalyse

Auf den sieben abgeleiteten Perfusionsparametern wird eine Korrelationsanalyse durchgeführt. Mit dieser kann geprüft werden, ob Parameter linear unabhängig voneinander sind oder miteinander korrelieren. Die Höhe der Korrelation wird durch Korrelationskoeffizienten repräsentiert. Sei $A^{m \times n}$ eine Matrix, die n Variablen (Perfusionsparameter) und m Messungen (Voxelanzahl im Parametervolumen) repräsentiert. Die symmetrische Matrix $R^{n \times n}$ von Korrelationskoeffizienten wird basierend auf der Kovarianzmatrix C von A berechnet. Nimmt r_{ij} einen Wert von -1 an, bedeutet dies, dass die beiden Parameter umgekehrt proportional sind, wohingegen $r_{ij} = 1$ ein proportionales Verhältnis angibt. Der Wert 0 für r_{ij} bedeutet, dass die Variablen nicht korrelieren [28].

Auf Grundlage der Ergebnisse der Korrelationsanalyse werden hoch korrelierende Parameter vom Clustering ausgeschlossen und nur einer von diesen zum Clustern verwendet, um den Datenumfang zu reduzieren. Abbildung 4.3 zeigt ein Beispiel für eine Korrelationsanalyse eines Datensatzes mit den sieben abgeleiteten Perfusionsparametern. Mit Hilfe einer Farbskala wird die Korrelation zwischen den Parametern verdeutlicht. Rot und blau bedeuten, dass die Parameter eine hohe Korrelation besitzen, wobei blau eine umgekehrt proportionale Korrelation wiedergibt. Weisen zwei Parameter eine geringe Korrelation auf, wird dies durch die Farbe Weiß ausgedrückt. Bei den verwendeten Tumordaten wurde festgestellt, dass die Werte der

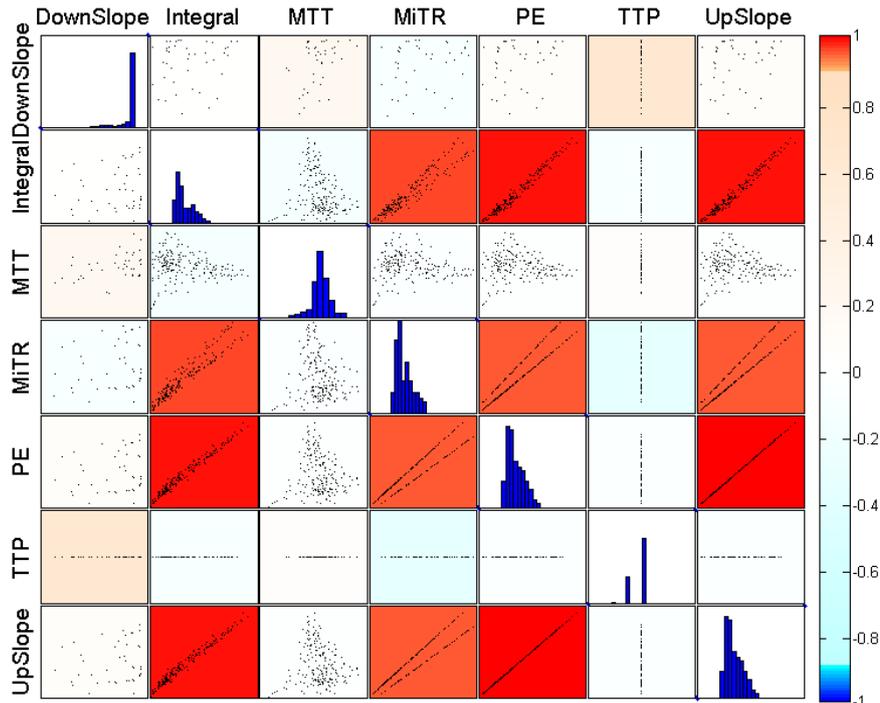


Abbildung 4.3: Beispiel eines Ergebnisses einer Korrelationsanalyse. Die Werte der Parameter *MITR*, *PE* und *Wash-In* (UpSlope) weisen eine hohe Korrelation mit denen des *Integrals* auf. Deshalb werden *PE*, *Wash-In* (UpSlope) und *MITR* bei diesem Tumor von der Clusteranalyse ausgeschlossen werden.

Parameter *Integral* und *PE* sowie *Wash-In* (UpSlope) und *MITR* bei allen Tumoren stark korrelieren. Bei einigen Datensätzen weisen auch andere Parameter eine starke Korrelation auf. Somit werden die Parameter *PE* und *MITR* beim Clustern aller Tumoren ausgeschlossen. Andere Parameter der verschiedenen Tumordatensätze die hoch korrelieren werden ebenfalls ausgeschlossen. Die verwendeten Perfusionsparameter der Tumoren zum Clustern sind im Anhang A.6 aufgelistet.

Im Anschluss an die Korrelationsanalyse wird auf den erhaltenen Ergebnissen eine Hauptkomponentenanalyse (Principal Component Analysis, PCA) durchgeführt. Nach Müller et al. [24] sollten hoch korrelierende Parameter bei der PCA ausgeschlossen werden. Andernfalls kann dies zu fälschlicherweise stärkeren Trends führen.

Die PCA, als Technik der multivariaten Statistik, findet Variablen in multidimensionalen Daten, die redundant sein können. Um die Dimensionen zu verringern, werden diese Variablen gruppiert und die Beziehung zwischen ihnen verdeutlicht. Diese Variablen werden in neue Variablen überführt, die Hauptkomponenten (Principal Component, PC) genannt werden. Diese Hauptkomponenten spannen einen neuen orthogonalen Koordinatenraum auf, den Hauptkomponentenraum. In diesem

Hauptkomponentenraum repräsentiert jede PC eine Achse. Die Hauptkomponenten decken jeweils eine bestimmte Varianz der Daten ab, wobei die erste PC die größte Varianz abdeckt, die zweite die meiste Varianz der restlichen Varianz usw.

Da die Variablenwerte der verwendeten Daten nicht in gleichen Einheiten gemessen wurden, werden diese vor der PCA standardisiert. Bei diesem sogenannten Auto-Scaling wird A um seinen Mittelwert zentriert und jede Spalte durch die Standardabweichung dividiert. Anschließend kann zur Berechnung der Hauptkomponenten eine Singularwertzerlegung vorgenommen werden. Diese liefert die Matrizen $PCS^{n \times n}$, $scores^{m \times n}$ und einen Vektor mit den Eigenwerten $\lambda^{1 \times n}$ aus C . Jede Spalte aus PCS besteht aus n *Loadings*. Diese repräsentieren die Wichtung für die linearen Kombinationen der n Variablen. Die *scores* sind die Koordinaten der originalen Daten, die in den Hauptkomponentenraum transformiert wurden. Die Varianzen, die durch die n Hauptkomponenten beschrieben werden, werden in λ repräsentiert [16].

Das Ergebnis der PCA mit den ausgeschlossenen hoch korrelierten Parametern aus dem Beispiel in Abbildung 4.3 ist in Abbildung 4.4 dargestellt. Die *Loadings* der

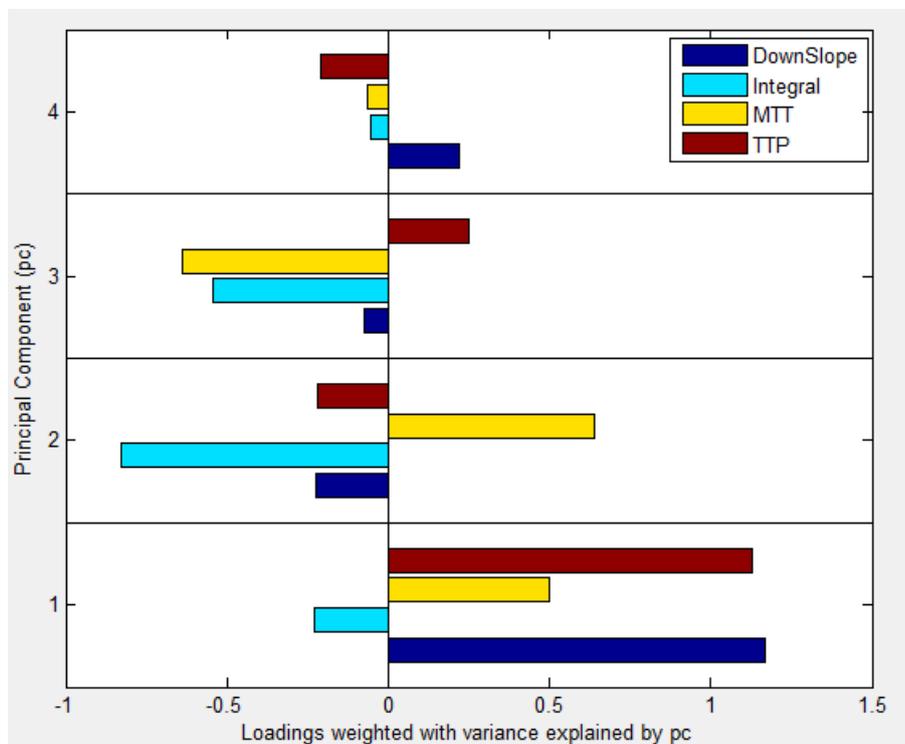


Abbildung 4.4: Beispiel eines Ergebnisses einer Hauptkomponentenanalyse. Die ersten drei Hauptkomponenten decken über 90% der Varianz in den Daten ab. Die positiven *Loadings* von *Wash-Out*, *MTT* und *TTP* weisen auf eine direkte Proportionalität hin, wohingegen das *Integral* auf eine indirekte Proportionalität hindeutet.

Hauptkomponenten sind in einem Balkendiagramm visualisiert und nach ihrer Signifikanz geordnet. Für die verwendeten Daten decken die ersten zwei, drei oder vier

Hauptkomponenten über 90% der Varianz in den Daten ab. Deshalb werden diese zwei, drei oder vier Hauptkomponenten ebenfalls zum Clustern verwendet. Eine Übersicht der verwendeten Hauptkomponenten der Tumordaten für das Clustering ist im Anhang in Tabelle A.6 aufgeführt.

4.3 Algorithmenwahl

Für die Analyse und den Vergleich werden die zwei Clusteringalgorithmen K-Means und *Density Based Spatial Clustering of Application with Noise* (DBSCAN) sowie das Segmentierungsverfahren Region Merging ausgewählt, die bereits im Kapitel „Technische Grundlagen“ erläutert wurden. Im folgenden Abschnitt werden die Algorithmen aufgabenspezifisch vorgestellt.

Es wird untersucht, inwiefern die Ergebnisse eines Clusterings oder einer Segmentierung auf den Perfusionsparametern bzw. aussagekräftigsten Hauptkomponenten zur Einschätzung eines Tumors geeignet sind.

K-Means

Der K-Means-Algorithmus wird gewählt, da es sich um ein Standardverfahren handelt und gut mit anderen Verfahren verglichen werden kann. K-Means ist einfach zu implementieren und hat eine schnelle Laufzeit, liefert jedoch aufgrund der zufälligen Clusterverteilung keine robusten Ergebnisse. Es gibt erweiterte Verfahren, wie beispielsweise k-Median oder k-Means++. Diese werden in dieser Arbeit jedoch nicht verwendet, da K-Means das Standardverfahren ist.

Für die Wahl einer optimalen Clusteranzahl gibt es Verfahren, die diese automatisch berechnen. Subtraktives Clustering findet einen optimalen Datenpunkt um ein Clusterzentrum zu definieren, basierend auf der Dichte der umgebenden Datenpunkte. Alle Punkte in einer definierten Distanz um diesen Punkt werden entfernt, um das nächste Datencluster und sein Zentrum zu finden. Dies wird solange wiederholt, bis sich alle Datenpunkte in der definierten Distanz eines Clusterzentrums befinden. Um die Ergebnisse der Algorithmen vergleichbar zu machen, werden die Parameter von vornherein festgelegt. In diesem Fall werden für k drei Werte empirisch ermittelt, indem die Clusteringergebnisse der verschiedenen Einstellungen und Eingabeparameter begutachtet werden. Da K-Means lediglich Cluster und keine zusammenhängenden Regionen liefert, wird auf dem Ergebnis eine Connected Component Analyse durchgeführt, um benachbarte Voxel, die zu einem Cluster gehören, zu einer Region zusammenzufügen.

Mit diesen Regionen wird der Tumor im Anschluss als benigne oder maligne klassifiziert. Aufgrund dessen wurde für $k = 2$ und 3 gewählt. Bei zu vielen gesuchten Clustern könnten alle erhaltenen Regionen sehr klein sein. Bei der Tumorklassifizierung werden zu kleine Regionen ausgeschlossen und es besteht die Möglichkeit, dass ein Tumor nicht eingeschätzt werden kann. Des Weiteren wurde $k = 10$ gewählt, um zu überprüfen, wie sich die Ergebnisse der Klassifizierung und Clusteringergebnisse

bei einem höheren k ändern. Um die Ergebnisse der verschiedenen großen Tumoren miteinander vergleichen zu können, werden Werte gewählt, bei denen jeder Tumordatensatz Ergebnisse liefern kann.

Distanzmaß Beim K-Means wird jedes Objekt aus der Datenmenge einem Zentrum zugeordnet, wobei eine Distanzfunktion minimiert wird. Für die verwendeten Daten wird eine Distanzfunktion benötigt, die nicht nur die Parameter, sondern auch die Voxelpositionen beachtet.

Für diese Erweiterung werden dem K-Means neben den Parametern auch die Voxelpositionen als x -, y - und z -Koordinaten übergeben, die in einem Vorverarbeitungsschritt aus der Tumormaske extrahiert werden. Nachdem die Clusterzentren verteilt wurden, werden die Voxel anhand ihrer Parameterwerte mit der euklidischen Distanz den Clustern zugeordnet. Die euklidische Distanz wird verwendet, da sie ein Standardmaß ist. Anschließend können die gemittelten Voxelpositionen für jedes Cluster berechnet werden. Sie werden bei jeder weiteren euklidischen Distanzberechnung beachtet, indem die Clusterzentren der Parameter und Voxelpositionen gewichtet werden. Für diese Anwendung werden die Parameter mit 0,7, die Voxelpositionen mit 0,3 gewichtet. Da das Clustering auf den Parametern im Vordergrund steht, wird den Parametern ein höheres Gewicht zugewiesen. Aufgrund der Verwendung der euklidischen Distanz unterscheiden sich die Ergebnisse nur gering zum Clustering auf den Perfusionsparametern unter Verwendung der euklidischen Distanz. Es existieren weitere Standardmaße, wie die Cityblock-Distanz, bei der auch nur minimale Unterschiede festgestellt wurden. Deshalb wird ausschließlich das erweiterte Distanzmaß, welches die Voxelpositionen beachtet, für den K-Means verwendet.

DBSCAN

Das dichte-basierte Clusteringverfahren DBSCAN wird ausgewählt, da es beliebige dichte-verbundene Cluster findet und Voxel sowohl in Cluster als auch in Rauschen gliedern kann. Das Finden von Ausreißern wird bei der Klassifizierung der Tumoren als maligne oder benigne eine Rolle spielen. Der verwendete MATLAB-Code für den DBSCAN wurde von Daszykowski [5] implementiert.

Ein Vorteil bei diesem Verfahren ist es, dass die Clusteranzahl nicht vorher bestimmt werden muss. Das Clusteringergebnis ist abhängig von der ϵ -Umgebung und der minimalen Anzahl von Punkten *MinPts*, die sich in dieser Umgebung befinden müssen. *MinPts* wird in allen Testfällen auf 3 gesetzt, da sich die Ergebnisse bei mehreren Versuchen und höheren Eingaben für diesen Parameter nur minimal unterscheiden. Dies liegt vermutlich daran, dass die Clusterdichten nur schwach variieren, die Cluster demnach kompakt sind. Da jedoch keine Grundwahrheit über die Daten zur Verfügung steht, kann dies nicht überprüft werden. Wird *MinPts* zu klein gewählt, können sehr kleine Cluster entstehen, die für die Tumorklassifizierung nicht geeignet sind. Bei der Klassifizierung werden lediglich Regionen betrachtet, die mindestens einem Prozent der Tumorgroße entsprechen. Für die ϵ -Umgebung werden für die Hauptkomponenten und abgeleiteten Perfusionsparameter folgende Werte gewählt:

- Clustering auf den Hauptkomponenten $\epsilon = 0,5$, $\epsilon = 0,9$ und $\epsilon = 1,1$
- Clustering auf den abgeleiteten Perfusionsparametern: $\epsilon = 15$, $\epsilon = 30$ und $\epsilon = 90$

Die unterschiedlichen Werte ergeben sich aus den Eingabeparametern und werden empirisch ermittelt. Dazu werden die unterschiedlichen Ergebnisse der ϵ -Werte der Hauptkomponenten zwischen 0,5 und 1,5 (Schrittweite: 0,1) und die der Perfusionsparameter mit $\epsilon = 5, 10, 15, 20, 30, 50, 70$ und 90 begutachtet. Es werden jeweils drei Werte ausgesucht, die zum einem zur Tumorklassifizierung verwendet werden können und zum anderen keine identischen Ergebnisse liefern. Die Werte der Hauptkomponenten sind im Vergleich zu den abgeleiteten Parameterwerten aus den Kurven kleiner. Um ein möglichst gutes Ergebnis der Clusteringergebnisse bezüglich der nachfolgenden Klassifizierung zu finden und die Ergebnisse bezüglich ihrer Ähnlichkeit bei unterschiedlichen Parameterwerten für die Algorithmen vergleichen zu können, werden drei Werte für jede Art von Eingabeparameter gewählt.

Es gibt Möglichkeiten, die Parameter ϵ und *MinPts* automatisch abzuschätzen. Ester et al. [8] stellen eine Heuristik vor, bei der d als Abstand von einem Objekt zu seinen k nächsten Nachbarn betrachtet wird. Es wird eine Funktion $k - dist$ definiert, die für jedes Objekt den Abstand zu den k nächsten Nachbarn bestimmt. Alle Objekte werden anschließend absteigend bezüglich ihres $k - dist$ -Wertes sortiert und in einem Koordinatensystem dargestellt. Der erhaltene Graph gibt Aufschluss über die Dichteverteilung der Objekte. Es wird ein Schwellenwert für k benötigt, der das Rauschen von anderen Objekten trennt. Ester et al. [8] schlagen für $k = 4$ vor, da in mehreren Versuchen keine signifikanten Unterschiede für höhere Werte von k festgestellt wurden. Die Abschätzung der Parameter wird in dieser Arbeit nicht genutzt. Um die Ergebnisse vergleichbar machen zu können, werden die empirisch ermittelten Werte für die ϵ -Umgebung und *MinPts* verwendet.

Region Merging

Die von Glaßer et al. [12] implementierte Segmentierungsmethode Region Merging auf den Perfusionsparametern *Wash-In*, *Wash-Out*, *Peak Enhancement* und *Time To Peak* wird ebenfalls zur Auswertung der Tumoren und zum Vergleich der Ergebnisse verwendet (vgl. Verwandte Arbeiten 3.2.3). Für dieses Verfahren werden zur Auswertung eine Sechser- und einer 26er Nachbarschaft der Voxel sowie der Schwellenwert 0,99 für den Korrelationskoeffizienten gewählt. Für das Region Merging wird der MATLAB Code von Glaßer et al. [12] verwendet.

Regionenbildung auf den Ergebnissen von K-Means und DBSCAN

Da der Algorithmus DBSCAN nur auf den Perfusionsparametern und den Hauptkomponenten angewendet wird, wird die räumliche Verbundenheit der Voxel zueinander nicht beachtet. Somit können Voxel zu einem Cluster gehören, die in unterschiedlichen Regionen liegen. Auch beim K-Means können Voxel in einem Cluster

sein, die räumlich nicht verbunden sind. Dies resultiert daraus, dass bei der erweiterten Distanzfunktion die Voxelposition lediglich eine Wichtung von 0,3 zugewiesen wird, da im Vordergrund das Clustering auf den Perfusionsparametern steht.

Für die Klassifizierung werden jedoch zusammenhängende Regionen benötigt, um den Tumor als maligne oder benigne zu klassifizieren. Um benachbarte Voxel zu einer Region zusammenzufügen, wird auf den K-Means- und DBSCAN-Ergebnissen eine Connected Component Analyse durchgeführt, welche benachbarte Voxel, die zu einem Cluster gehören, zu einer Region zusammenfasst. Abbildung 4.5 verdeutlicht diesen Schritt. In diesem Beispiel wurden $k = 3$ Cluster gesucht. Abbildung 4.5a zeigt die drei gefundenen Cluster. Jedes Voxel wurde einem Cluster und der entsprechenden Clusterfarbe zugeordnet. Da aber nicht alle gleichfarbigen Voxel zu einer Region gehören, erhält man das Ergebnis in 4.5b. Aus den drei Clustern werden sechs Regionen.

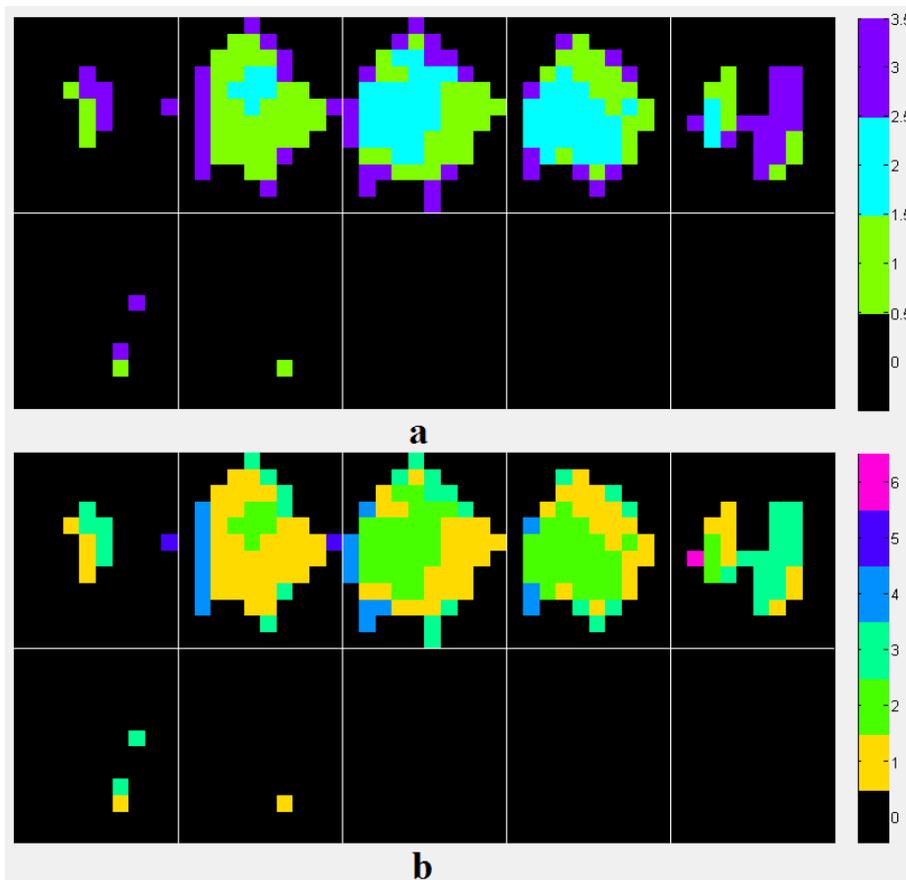


Abbildung 4.5: Beispiel für K-Means mit $k = 3$ gesuchten Clustern. Nicht alle in *a* zu einem Cluster gehörenden Voxel sind durch Nachbarschaftsbeziehungen miteinander verbunden. In *b* werden aus den drei Clustern durch die CCA sechs Regionen.

4.4 Klassifizierung der Tumoren

Nach dem Clustering und der Segmentierung werden die Tumoren aufgrund der Ergebnisse als maligne oder benigne klassifiziert. Dafür wird in diesem Abschnitt eine Klassifizierung vorgenommen.

Zur Einschätzung eines Tumors wird die von Degani et al. [6] [11] vorgeschlagene Drei-Zeitpunkt-Methode (3TP-Methode) für RE-Kurven verwendet und an die vorliegenden Daten angepasst. Bei dieser Methode werden die RE-Kurven von Brust-Perfusions-MRT-Daten in neun Klassen eingeteilt. Mit diesen neun Klassen ist anschließend eine automatische Klassifizierung der Tumoren möglich.

Mit dieser Methode ist es möglich, RE-Kurven aus Brust-Perfusions-MRT-Daten automatisch einzuschätzen. Um einen Tumor als maligne oder benigne einschätzen zu können, werden nur Regionen betrachtet, die mehr als zwei Voxel beinhalten und mindestens einen Prozent der Tumorgroße ausmachen. Regionen die kleiner sind können Störungen oder Artefakte in den Daten sein [12]. Von den Regionen, die in die Analyse einfließen, werden jeweils die gemittelten Kurven bestimmt und in die neun Klassen der 3TP-Methode mit den drei Kurventypen *Steady* (ansteigend), *Plateau* (gleichbleibend) oder *Wash-Out* (absteigend) eingeordnet. Da das Clustering und die Segmentierung auf den aus den RE-Kurven abgeleiteten Perfusionsparametern durchgeführt werden, wird die Annahme getroffen, dass die Kurve der Region alle Voxel in ihr repräsentiert. Anschließend wird der prozentuale Anteil der Voxel der betrachteten Regionen bezüglich des Kurventyps berechnet. Die erhaltenen Werte dienen dazu, den Tumor als maligne oder benigne zu klassifizieren.

Die 3TP-Methode basiert auf drei Zeitpunkten:

1. t_1 : Erster Zeitpunkt vor der Kontrastmittelgabe
2. t_2 : 2 Minuten nach t_1
3. t_3 : 4 Minuten nach t_2

Da diese Aufnahmezeiten nicht denen der zur Verfügung stehenden Datensätze entsprechen, werden die Zeitpunkte an die verwendeten Daten angepasst. Die Datensätze von Furman-Haran et al. [11] wurden über einen Zeitraum von 14min akquiriert, die in dieser Diplomarbeit verwendeten lediglich über ≈ 400 s. Die Zeitpunkte zur Kurvenklassifizierung werden somit wie folgt gewählt:

1. t'_1 : Erster Zeitpunkt vor der Kontrastmittelgabe
2. t'_2 : TTP
3. t'_3 : Letzter aufgenommener Zeitpunkt

Es werden keine festen Zeitpunkte betrachtet, sondern der Verlauf vom ersten Zeitpunkt bis zum TTP bzw. vom TTP bis zum letzten Zeitpunkt. Diese Betrachtungsweise wurde schon bei der Berechnung des *Wash-In* und *Wash-Out* verwendet. Die

Kurventypen können mit dieser Anpassung besser erfasst werden, als bei der Verwendung von festen Zeitpunkten. Das Beispiel in Abbildung 4.6 verdeutlicht dies. Anhand der gewählten Zeitpunkte wird zunächst die initiale Kontrastmittelanrei-

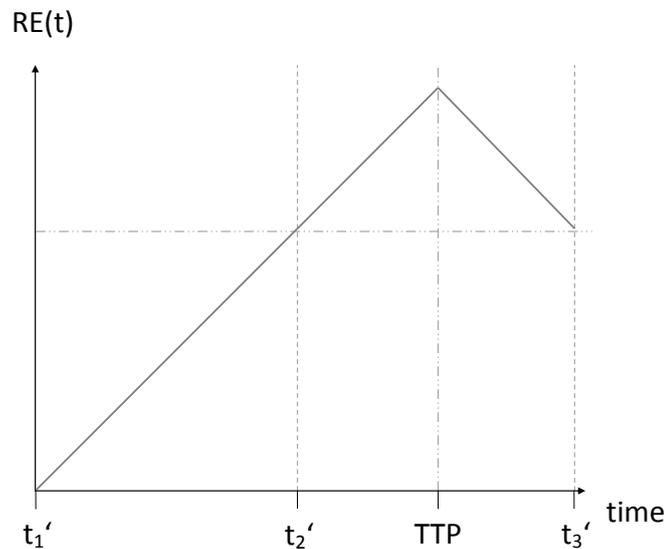


Abbildung 4.6: Dieses Beispiel verdeutlicht die Anpassung der 3TP-Methode, bei der statt dem festen Zeitpunkt t'_2 die Kurven anhand ihres TTP in die Klassen eingeteilt werden. Aufgrund des Abstiegs nach dem TTP wird die Kurve als *Wash-Out-Kurve* klassifiziert. Bei Betrachtung von festen Zeitpunkten für t_1, t_2 und t_3 würde die Kurve dem Typ *Plateau* zugeordnet werden.

cherung in der frühen Postkontrastphase (CA_{early}) betrachtet. Diese kann wie folgt eingeteilt werden:

$$CA_{early} = \begin{cases} \textit{langsam} & 0\% \leq RE(t'_2) < 50\% \\ \textit{normal} & 50\% \leq RE(t'_2) < 100\% \\ \textit{schnell} & RE(t'_2) \geq 100\% \end{cases} \quad (4.6)$$

Der Kurventyp CA_{late} in der mittleren und späten Postkontrastphase wird basierend auf dem Kurvenverhalten zwischen t'_2 und dem letzten Zeitpunkt t'_3 klassifiziert:

$$CA_{late} = \begin{cases} \textit{Wash - In} & RE(t'_3) - RE(t'_2) > 10\% \\ \textit{Plateau} & |RE(t'_3) - RE(t'_2)| \leq 10\% \\ \textit{Wash - Out} & RE(t'_3) - RE(t'_2) < -10\% \end{cases} \quad (4.7)$$

Mit dieser Methode werden die Kurven in die neun Klassen eingeteilt, die in Abbildung 4.7 abgebildet sind.

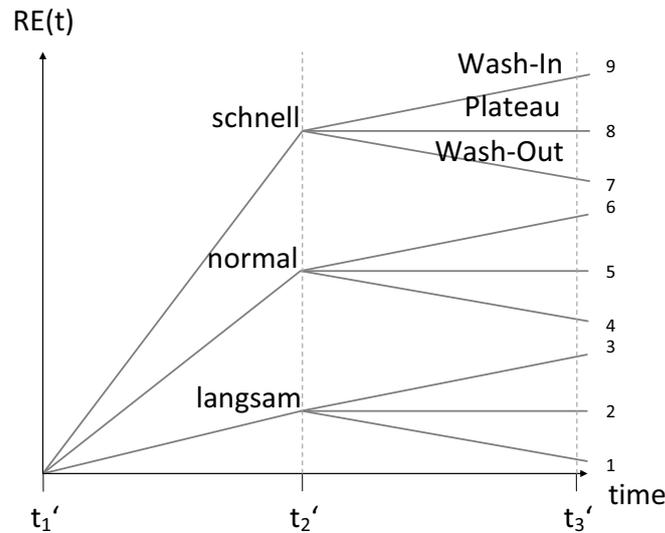


Abbildung 4.7: Klassifizierung der RE Kurvenform mit der angepassten 3TP-Methode. Die Kurven werden aufgrund ihrer Kontrastmittelanreicherung zwischen t'_1 und t'_2 (langsam, normal, schnell) und ihrer Kurvenform zwischen t'_2 und t'_3 (*Steady* (ansteigend), *Plateau* (gleichbleibend), *Washout* (absteigend)) in neun verschiedene Klassen eingeordnet.

Der DBSCAN und das Region Merging sind in der Lage Ausreißer zu identifizieren. Dies bedeutet Datenobjekte zu finden, die inkonsistent zum Rest der Daten sind. Der DBSCAN identifiziert ein Voxel direkt als Ausreißer, wenn sich in dessen ϵ -Umgebung bezüglich der Eingabeparameter nicht die geforderten *MinPts* Voxel befinden. Region Merging kann ebenfalls Ausreißer erkennen. Diese werden jedoch nicht wie beim DBSCAN direkt als Ausreißer identifiziert, jedoch können Regionen die nur ein Voxel enthalten als Ausreißer behandelt werden. K-Means findet keine Ausreißer, da jedes Objekt genau einem Cluster zugeordnet wird.

Bei der Tumorklassifizierung, für die aus dem Clustering bzw. der Segmentierung erhaltenen Ergebnisse, spielen die Ausreißer eine Rolle. Existieren sehr viele Ausreißer, hat der Tumor einen heterogenen Anschein. Nach Preim et al. [32] deutet ein heterogenes Erscheinungsbild eines Tumors auf maligne Tumoren hin. Aus diesem Grund werden die Ausreißer bei der Tumorklassifizierung berücksichtigt. Die Existenz von Ausreißern kann neben einem heterogenen Tumor jedoch auch aus einer ungeeigneten Wahl der algorithmusspezifischen Parameterwerte resultieren. Somit können ϵ und *MinPts* beim DBSCAN oder die Nachbarschaft und der Schwellenwert beim Region Merging ungünstig für die verwendeten Daten gewählt sein.

Ein Tumor wird als 'Maligne' klassifiziert, wenn mehr als 50% der Gesamtanzahl aller Tumorvoxel als Ausreißer identifiziert werden. Da Ausreißer nur beim Region Merging und DBSCAN identifiziert werden können, kann eine solche Zuordnung

bezüglich der Heterogenität eines Tumors für den K-Means nicht durchgeführt werden. Wird der Tumor nicht als 'Maligne' aufgrund von Ausreißern eingestuft, wird zunächst geprüft, ob von den betrachteten Regionenvoxeln mehr als 10% mit *Wash-Out*-Kurven gefunden wurden. In diesem Fall ist der Tumor 'Maligne', andernfalls wird getestet, ob der Tumor kleine Regionen mit *Wash-Out*-Kurven im Tumorerinneren besitzt. Ist dies der Fall, wird der Tumor ebenfalls als 'Maligne' klassifiziert. Im anderen Fall wird untersucht, ob der Tumor mehr als 25% Kurven vom Typ *Steady* aufweist. In diesem Fall wird der Tumor als 'Benigne' eingestuft. Trifft dies alles nicht zu, bedeutet dies, dass der Tumor größtenteils Kurven vom Typ *Plateau* aufweist. In diesem Fall ist der Tumor verdächtig und wird als 'Maligne' eingeschätzt.

Darstellung der Ergebnisse

Die visuelle Darstellung der Ergebnisse ist eine Erweiterung der Visualisierung der Regionenanalyse von Glaßer et al. [13]. Die Ergebnisse werden durch farbige Regionen im Tumor und der gemittelten Kurve der betrachteten Regionen entsprechend ihrer Farbe dargestellt. Enthält das DBSCAN- oder Region Merging-Ergebnis Ausreißer, werden deren Kurven weiß gefärbt. Desweiteren wird der prozentuale Anteil der Kurventypen, die betrachteten Regionen mit ihrer Pixelanzahl und die durchschnittlichen Kurven sowie die Einschätzung des Tumors dargestellt. Abbildung 4.8 veranschaulicht die Darstellung der Ergebnisse

4.5 Evaluierung

Die Evaluierung wird in zwei Teile gegliedert. Zunächst werden die Clustering- bzw. Segmentierungsergebnisse der unterschiedlichen Algorithmen, Parameter und Eingabeparameter verglichen. Dafür werden die drei Clustervalidierungsindizes *Randindex*, *Jaccardkoeffizient* und *Purity* ausgewählt [40]. Mit diesen drei Standardmaßen ist es möglich, die Ähnlichkeit zwischen zwei Partitionen zu berechnen. Der Wert ist 1, falls die beiden Ergebnisse identisch und 0 falls sie komplett unterschiedlich sind. Für diese Berechnung wurde eine Funktion implementiert, die von allen getesteten Algorithmenvarianten der verwendeten Tumoren die Indizes für jeden Tumor berechnet. Weiterhin wird in dieser Funktion der gemittelte Wert der Indizes über alle Ergebnisse der verwendeten Tumordaten ermittelt.

Anschließend werden die Tumoren aufgrund der Clustering- bzw. Segmentierungsergebnisse als maligne oder benigne klassifiziert. Diese Ergebnisse werden danach mit denen aus dem histopathologischen Befund verglichen und evaluiert, welche Algorithmus-Konfiguration die beste Sensitivität und Spezifität bezüglich der Malignität und Benignität von Tumoren liefert.

Eine ausführliche Beschreibung der Evaluierung folgt im nächsten Kapitel.

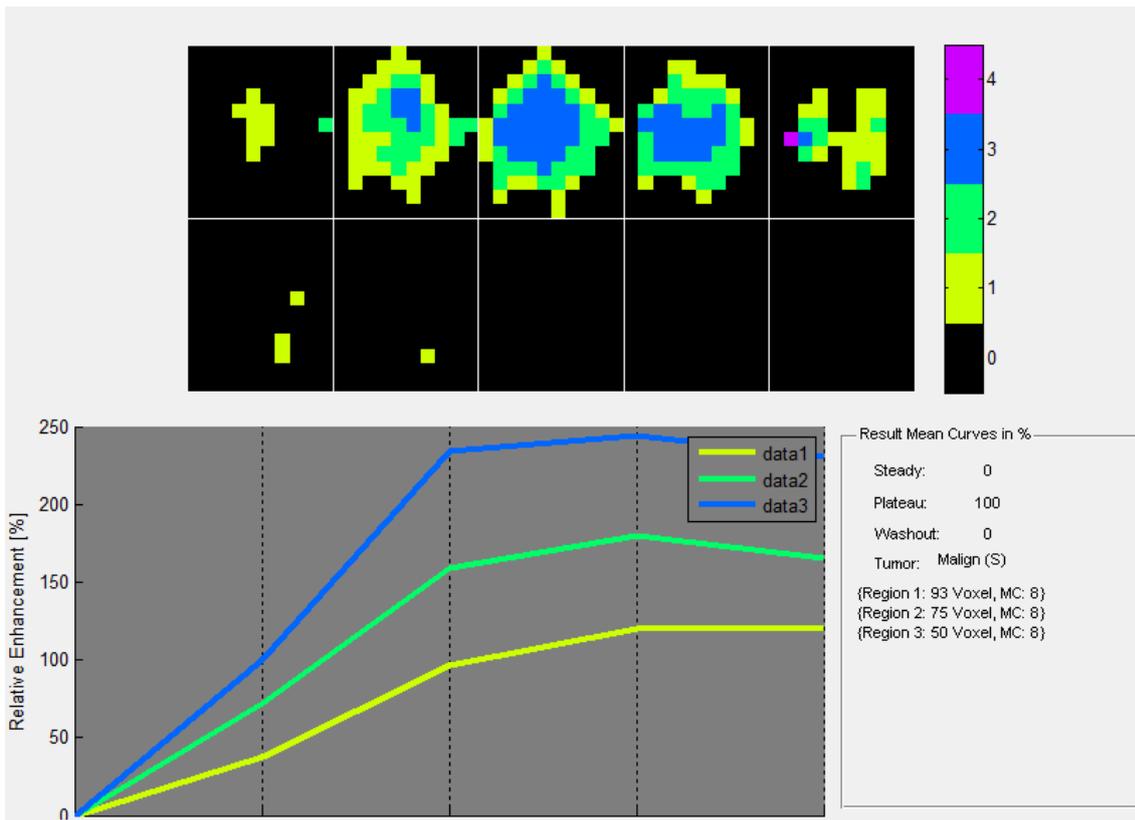


Abbildung 4.8: Darstellung der Ergebnisse. Die gefundenen relevanten Regionen und die zugehörigen gemittelten Kurven werden farblich visualisiert. Des Weiteren wird der prozentuale Anteil jedes Kurventyps und die Einschätzung des Tumors dargestellt.

5 Evaluierung

Die folgende Evaluierung gliedert sich in zwei Teile. Zunächst werden die Clustering- und Segmentierungsergebnisse der unterschiedlichen Algorithmen und Parameter bezüglich ihrer Ähnlichkeit bewertet. Es wird angenommen, dass die Algorithmen den Tumor in Bereiche mit unterschiedlichen Perfusionscharakteristiken teilen. Beim Vergleich der Ergebnisse kann anschließend festgestellt werden, wie stark die Ergebnisse der Algorithmen-Konfigurationen voneinander abweichen. Unterscheiden sich Ergebnisse stark von den anderen, sind diese Algorithmen-Konfigurationen möglicherweise ungeeignet für die Unterteilung eines Tumors in unterschiedliche Perfusionbereiche. Da keine Grundwahrheit über die Partitionierung bekannt ist, werden nur relative Kriterien zum Untersuchen der entstandenen Regionen verwendet. Die unterschiedlichen Ergebnisse sind somit vergleichbar. Im Anschluss werden die Ergebnisse der Tumorklassifizierung mit denen aus dem histopathologischen Befund verglichen. Damit wird getestet, inwiefern die Ergebnisse zur automatischen Klassifizierung nutzbar sind. Am Ende des Kapitels wird eine Einschätzung der verwendeten Algorithmen gegeben.

Für beide Evaluierungsansätze werden die in Tabelle 5.1 aufgeführten Algorithmen mit den entsprechenden Eingabeparametern ausgeführt. Die Wahl der Parametereinstellungen ist in Abschnitt 4.3 begründet und in Tabelle A.6 im Anhang für die einzelnen Tumoren aufgelistet. Die Eingabeparameter sind von den Tumoren abhängig. Perfusionsparameter die stark korrelieren (vgl. 4.2) werden vom Clustering ausgeschlossen und nur ein Repräsentant zum Clustern verwendet. Somit kann die Datenmenge reduziert werden. Bei den Hauptkomponenten werden, ebenfalls zur Datenreduktion, jeweils jene Hauptkomponenten benutzt, die mindestens 90% der Varianz der Daten abdecken. Beim Region Merging werden die Perfusionsparameter herangezogen, die in der implementierten Version von Glaßer et al. [12] verwendet wurden. Somit können die Ergebnisse dieses Verfahrens mit den beiden Clustering-techniken verglichen werden.

In den folgenden Tabellen und Abbildungen werden die verwendeten Hauptkomponenten mit 'PC' und die Perfusionsparameter mit 'Par' bezeichnet.

5.1 Verwendete Tumordaten

Für die vorliegende Diplomarbeit werden 19 Perfusions-MRT-Datensätze der Brust mit 20 kleinen Tumoren verwendet. Von diesen sind zehn maligne und zehn benigne. Die Größe der Tumoren variiert zwischen etwa 27,61 und 946,73 mm^3 . Für jeden Tumor ist aus einer histopathologischen Untersuchung bekannt, ob dieser maligne oder benigne ist. Die zur Verfügung stehenden Datensätze wurden mit einem 1,5T

Algorithmus	Parameter	Eingabeparameter
K-Means	$k = 2$	Hauptkomponenten Perfusionsparameter
K-Means	$k = 3$	Hauptkomponenten Perfusionsparameter
K-Means	$k = 10$	Hauptkomponenten Perfusionsparameter
DBSCAN	$\epsilon = 0,5$	Hauptkomponenten
DBSCAN	$\epsilon = 0,9$	Hauptkomponenten
DBSCAN	$\epsilon = 1,1$	Hauptkomponenten
DBSCAN	$\epsilon = 15$	Perfusionsparameter
DBSCAN	$\epsilon = 30$	Perfusionsparameter
DBSCAN	$\epsilon = 90$	Perfusionsparameter
Region Merging	$N = 6$	<i>Wash-In, Wash-Out, PE, TTP</i>
Region Merging	$N = 26$	<i>Wash-In, Wash-Out, PE, TTP</i>

Tabelle 5.1: Parametereinstellungen und Eingabeparameter der bei der Evaluierung verwendeten Algorithmen.

MRT Scanner akquiriert und haben folgende gemittelte Parameter:

- Auflösung in der Schicht: $0,67 \times 0,67mm^2$
- Bildmatrixgröße: 528×528
- Anzahl der Schichten: ≈ 100
- Schichtabstand: $1,5mm$
- Anzahl der zeitlichen Aufnahmen: 5-6
- Gesamtaufnahmezeit $\approx 400s$

Da die aufgenommenen Daten Bewegungsartefakte aufwiesen, die vor allem durch Thoraxbewegung bei der Atmung und Patientenbewegung entstanden sind, wurde eine nicht-lineare B-Spline basierte Registrierung für eine Bewegungskorrektur durchgeführt, um Korrespondenzen zwischen den Pixeln zu verbessern und Störungen zu verringern [34].

Die Datensätze wurden anschließend weiterverarbeitet, indem der Tumor von einem Radiologen segmentiert und eine binäre Maske erstellt wurde, in welcher dem Tumor zugehörigen Voxeln der Wert 1 und dem Hintergrund der Wert 0 zugewiesen wurde. Da nur die Tumorregion von Interesse ist, wird diese isoliert und auf ihr die verwendeten Verfahren angewendet [12].

5.2 Evaluierung der Clustering- und Segmentierungsergebnisse

Für die Evaluierung der Ähnlichkeiten zwischen den Clustering- bzw. Segmentierungsergebnissen werden zunächst die drei möglichen Clustervalidierungsansätze vorgestellt. Es wird erläutert, weshalb nur die relativen Kriterien zur Auswertung der Ergebnisse genutzt werden können. Anschließend werden die verwendeten Bewertungskriterien erklärt und die Ergebnisse der unterschiedlichen Experimente dargestellt.

5.2.1 Evaluierung von Clusteringergebnissen

Das Verfahren zum Evaluieren von Clusteringalgorithmen wird *Clustervalidierung* genannt. Für die Durchführung einer Clustervalidierung gibt es drei Ansätze [40]:

1. **Externe Indizes:** Bei den externen Indizes wird das Ergebnis eines Clusteringalgorithmus mit Daten bekannter Zuordnung evaluiert. Dies bedeutet, dass eine Grundwahrheit der Daten bekannt ist und das Clusteringergebnis mit dieser verglichen werden kann. Da keine Grundwahrheit der verwendeten Daten vorhanden ist, kann dieser Ansatz nicht zur Evaluierung der Algorithmen verwendet werden.
2. **Interne Indizes:** Bei den internen Indizes werden die Ergebnisse einer Partitionierung mit Daten unbekannter Zuordnung evaluiert. Mit diesen Indizes kann beispielsweise die Kompaktheit eines Clusters oder die Distanz von einem Cluster zu anderen Clustern bewertet werden. Für die Anwendung dieser Indizes werden sphärische Cluster benötigt. Von den verwendeten Algorithmen liefert lediglich der K-Means ursprünglich sphärische Cluster. Da auf diesem Ergebnis jedoch eine CCA durchgeführt wird, werden auch beim K-Means beliebige Regionen gefunden, so dass dieser Ansatz ebenfalls nicht für die Evaluierung verwendbar ist.
3. **Relative Indizes:** Die relativen Indizes ermöglichen den Vergleich von Clusteringergebnissen verschiedener Algorithmen, auch wenn keine Grundwahrheit vorhanden ist. Bei der Evaluierung kann zwar keine Aussage darüber getroffen werden, welcher der Algorithmen das beste Ergebnis bezüglich der Grundwahrheit liefert, jedoch können die Ergebnisse der verschiedenen Partitionen miteinander verglichen werden. Demzufolge kann festgestellt werden, welche Algorithmen-Konfigurationen die ähnlichsten Ergebnisse liefern.

5.2.2 Kriterien für die Evaluierung der Clustering- und Segmentierungsergebnisse

Bei dem Vergleich der Clustering- bzw. Segmentierungsergebnisse wird analysiert, ob die Ergebnisse der verschiedenen Algorithmen-Konfigurationen ähnliche Resultate

liefern. Für die Auswertung wurden die drei Clustervalidierungsindizes *Randindex*, *Jaccardkoeffizient* und *Purity* verwendet. Mit diesen drei Indizes kann die Ähnlichkeit zwischen zwei Partitionen A und B berechnet werden [40]. Diese drei Indizes sind Standardverfahren und einfach zu berechnen. Es gibt jedoch weitere Indizes mit denen die Ähnlichkeiten zwischen zwei Partitionen bestimmt werden können.

Die berechneten Werte für die gewählten Indizes liegen zwischen 0 und 1, wobei 1 bedeutet, dass A und B identisch sind und 0 bedeutet, dass sich die Ergebnisse gänzlich unterscheiden.

Im Folgenden wird das Ergebnis aus A als Partition A, das aus B als Partition B bezeichnet. Für die Berechnung der Indizes *Randindex* und *Jaccardkoeffizient* werden alle Punktpaarungen betrachtet und in folgende Klassen eingeordnet [40]:

- *ii*: Anzahl der Punktpaare, die in Partition A und Partition B in der gleichen Region liegen (Abbildung 5.1 I)
- *ij*: Anzahl der Punktpaare, die in Partition A in der gleichen Region, in Partition B in unterschiedlichen Regionen liegen (5.1 II)
- *ji*: Anzahl der Punktpaare, die in Partition A nicht in der gleichen, in Partition B in der gleichen Region liegen (5.1 III)
- *jj*: Anzahl der Punktpaare, die weder in Partition A noch in Partition B in der gleichen Region liegen (5.1 IV)

Jedes Punktpaar wird genau einer dieser Klassen zugeordnet. Anhand dieser Einordnung können anschließend der *Randindex* und *Jaccardkoeffizient* berechnet werden.

Der *Randindex* wird wie folgt berechnet:

$$R = \frac{ii + jj}{ii + ij + ji + jj} \quad (5.1)$$

Durch die Betrachtung der Punktpaare in *jj* wird der Unterschied zwischen den Partitionen verkleinert. Der *Jaccardkoeffizient* verkleinert diesen Unterschied nicht, da die Punktpaare, die weder in Partition A noch in Partition B in der selben Region liegen, nicht betrachtet werden. Er berechnet sich wie folgt:

$$J = \frac{ii}{ii + ij + ji} \quad (5.2)$$

Für die Berechnung der *Purity* werden keine Punktpaare verglichen, sondern lediglich die Anzahl der Elemente aus den Regionen aus Partition A in den Regionen von Partition B gezählt. Die *Purity* berechnet sich wie folgt:

$$P = \frac{\left(\frac{a_i}{b_i} + \dots + \frac{a_n}{b_n}\right)}{n}, i = 1, \dots, n. \quad (5.3)$$

Zunächst werden die Elemente der Regionen aus Partition A auf die Regionen aus Partition B abgebildet. Anschließend werden die Regionen aus Partition B einzeln

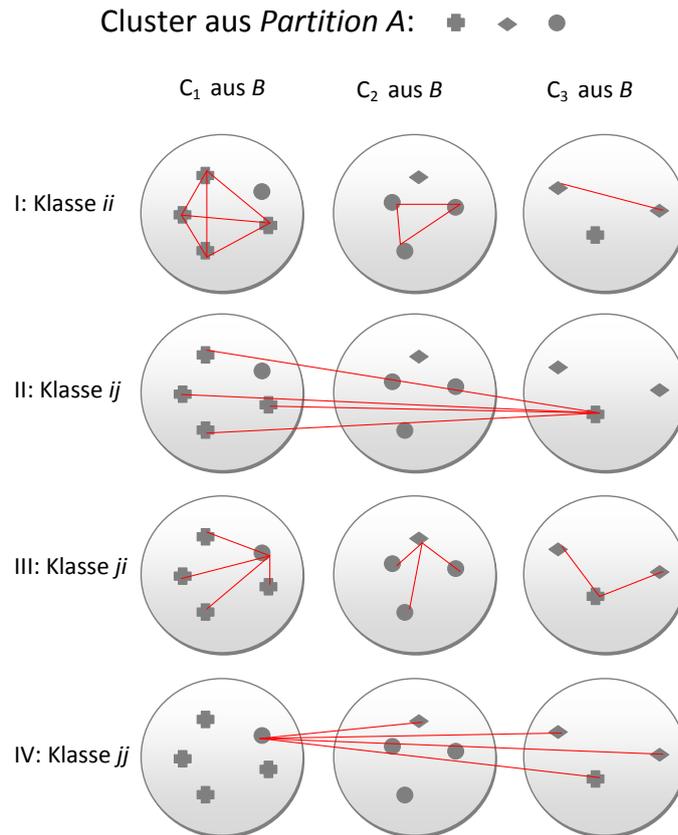


Abbildung 5.1: Beispiel für die Berechnung der Evaluierungsindizes *Randindex* und *Jaccardkoeffizient*. Aus Gründen der Übersicht werden die Zuordnungen für die Klassen ij und jj nur für ein Element dargestellt. C_1 bis C_3 sind die Regionen aus Partition B.

betrachtet und die abgebildeten Elemente aus den verschiedenen Regionen aus Partition A gezählt. Die Anzahl der abgebildeten Elemente der Region aus Partition A, welche die höchste Gesamtanzahl (a) in der Region von Partition B aufweist, wird durch die Gesamtanzahl der sich in dieser Region befinden Elemente (b) dividiert. Dies wird für jede Region aus B durchgeführt und die berechneten Werte addiert. Zum Schluss wird dieses Ergebnis durch die Regionenanzahl (n) aus B dividiert.

Die *Purity* kann nicht für die Qualität eines Partitionierungsergebnisses bezüglich der Anzahl von Regionen genutzt werden, da ein hoher Wert der *Purity* mit einer hohen Anzahl von Regionen erzielt werden kann. Die *Purity* ist beispielsweise 1, wenn jedes Element aus Partition A genau einer Region aus Partition B zugeordnet werden kann. Sie kann jedoch genutzt werden, um zu überprüfen, ob Regionen bei unterschiedlichen Algorithmen-Konfigurationen Regionen liefern, die lediglich geteilt werden.

5.2.3 Ergebnisse

Im diesem Abschnitt werden die Resultate der Berechnungen für den *Randindex*, den *Jaccardkoeffizienten* und die *Purity* für die Ergebnisse der Algorithmen beschrieben. Die gemittelten Werte der Vergleiche aller Algorithmenergebnisse sind aus Gründen der Übersicht im Anhang in den Tabellen A.7 bis A.9 dargestellt.

Abbildung 5.2 zeigt Ergebnisse eines Beispieldatensatzes mit verschiedenen Algorithmen, algorithmusspezifischen Parametern und Eingabeparametern. Es wird vermutet, dass die Ähnlichkeiten der Intra-Algorithmenergebnisse höher sind, als die der Inter-Algorithmenergebnisse. Vor allem bei den Ergebnissen des DBSCAN mit unterschiedlichem ϵ und den gleichen Eingabeparametern werden hohe Ähnlichkeiten erwartet, da davon ausgegangen wird, dass Cluster bei niedrigerem ϵ geteilt werden.

Randindex

	DBSCAN			K-Means		
	$\epsilon = 15$	$\epsilon = 30$	$\epsilon = 90$	$k = 2$	$k = 3$	$k = 10$
DBSCAN $\epsilon = 15$	1					
DBSCAN $\epsilon = 30$	0,966	1				
DBSCAN $\epsilon = 90$	0,788	0,949	1			
K-Means $k = 2$	0,864	0,781	0,794	1		
K-Means $k = 3$	0,882	0,758	0,731	0,9	1	
K-Means $k = 10$	0,967	0,892	0,601	0,833	0,905	1

Tabelle 5.2: *Randindizes* für das Clustering auf den ausgewählten Perfusionsparametern.

Tabelle 5.2 zeigt die berechneten *Randindizes* der Clusteringergebnisse auf den ausgewählten Perfusionsdaten. Wie erwartet, sind die Ergebnisse deutlich mehr vom Algorithmus abhängig als von der Parametrisierung. Die Ergebnisse des DBSCAN mit $\epsilon = 15, 30$ und 90 erreichen *Randindizes* zwischen $0,778$ und $0,966$. Die Ergebnisse des Algorithmus K-Means mit den drei Eingabeparametern $k = 2, 3$ und 10 haben eine Ähnlichkeit zwischen $0,833$ und $0,905$. Die Ergebnisse der DBSCAN- und K-Means-Konfigurationen zueinander weisen einen höheren Unterschied auf und bewegen sich zwischen $0,601$ und $0,967$.

Als nächstes werden die Clusteringergebnisse auf den Hauptkomponenten betrachtet (Tabelle 5.3). Der DBSCAN mit unterschiedlichem ϵ zeigt eine Ähnlichkeit zwischen $0,96$ und $0,994$, K-Means mit unterschiedlichem k eine Ähnlichkeit zwischen $0,8$ und $0,929$. Die verschiedenen Algorithmen untereinander weisen eine Ähnlichkeit zwischen $0,805$ und $0,955$ auf.

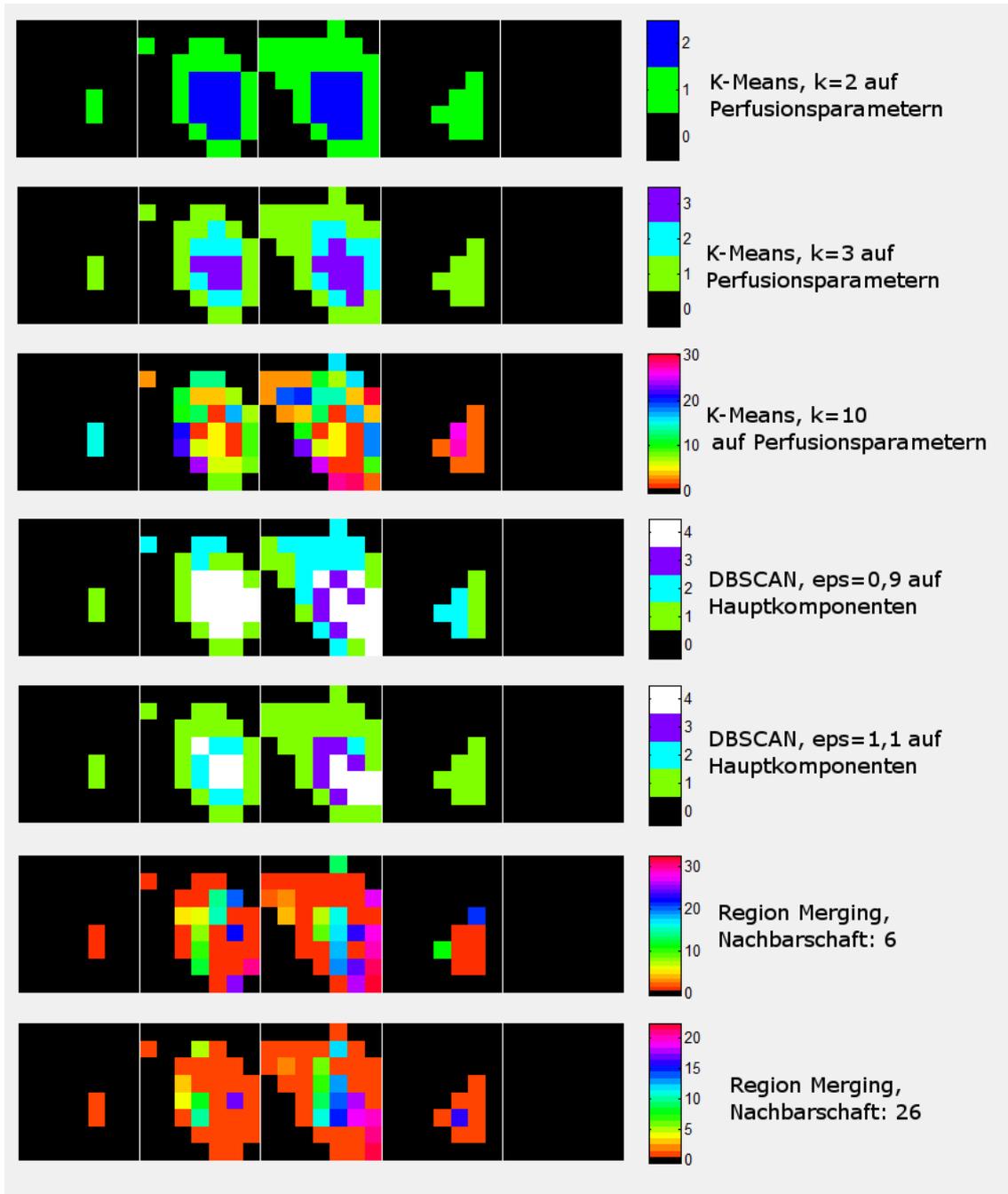


Abbildung 5.2: Verschiedene Algorithmen-Konfigurationen für einen Beispieldatensatz.

	DBSCAN			K-Means		
	$\epsilon = 0,5$	$\epsilon = 0,9$	$\epsilon = 1,1$	$k = 2$	$k = 3$	$k = 10$
DBSCAN $\epsilon = 0,5$	1					
DBSCAN $\epsilon = 0,9$	0,978	1				
DBSCAN $\epsilon = 1,1$	0,96	0,994	1			
K-Means $k = 2$	0,886	0,8	0,814	1		
K-Means $k = 3$	0,9	0,877	0,897	0,907	1	
K-Means $k = 10$	0,952	0,949	0,924	0,862	0,929	1

Tabelle 5.3: *Randindices* für das Clustering auf den Hauptkomponenten mit der meisten Information.

Beim Vergleich der Tabellen 5.2 und 5.3 wird deutlich, dass sich die Ergebnisse des Clusterings auf den Perfusionsparametern und Hauptkomponenten nur gering unterscheidet und die Intra-Algorithmus-Ergebnisse eine höhere Ähnlichkeit aufweisen als die Ergebnisse zwischen den Algorithmen.

Für die beiden Region Mergings wird ein *Randindex* von 0,989 berechnet. Demnach sind die Ergebnisse fast identisch.

Im Anhang in Tabelle A.7 ist eine Übersicht der berechneten *Randindices* für alle miteinander verglichenen Algorithmen gegeben. Insgesamt weisen die Clusteringergebnisse mit dem DBSCAN auf den Perfusionsparametern und Hauptkomponenten und die Ergebnisse der Segmentierung mit dem Region Merging eine höhere Ähnlichkeit auf. Die Ergebnisse bewegen sich zwischen 0,749 und 0,994 bei den DBSCAN-Konfigurationen und 0,989 beim Vergleich der beiden Region Mergings. Die Ergebnisse der verschiedenen K-Means-Varianten weisen höhere Unterschiede zueinander auf, die zwischen 0,778 und 0,985 liegen.

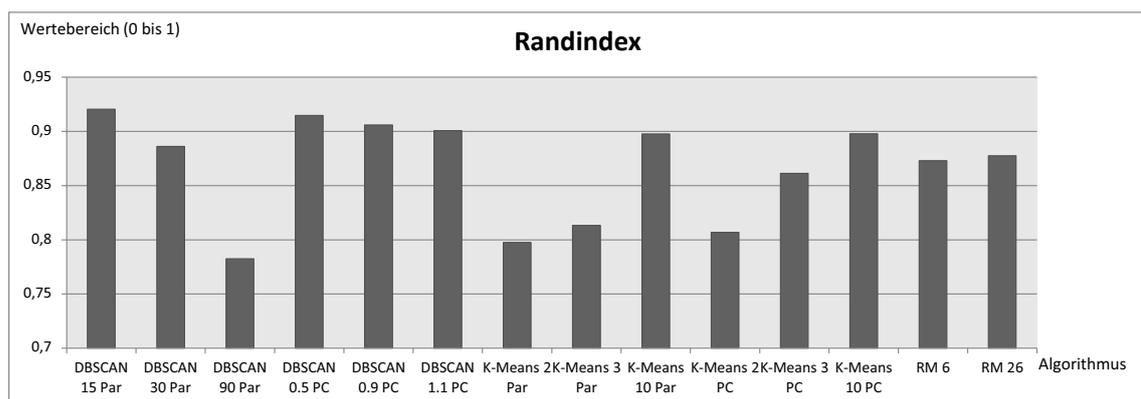


Abbildung 5.3: Gemittelte *Randindices* von jeweils einer Algorithmus-Konfiguration zu allen anderen Algorithmen-Konfigurationen.

In Abbildung 5.3 ist eine Übersicht der gemittelten *Randindizes* der Algorithmen dargestellt, d.h. die Ähnlichkeit einer Algorithmus-Konfiguration mit allen anderen Algorithmen-Konfigurationen. Für den berechneten *Randindex* erzielen die Ergebnisse des DBSCAN auf den Perfusionsparametern mit $\epsilon = 15$ im Vergleich mit allen anderen Algorithmen-Konfigurationen die ähnlichsten Ergebnisse.

Jaccardkoeffizient

Bei der Berechnung des *Jaccardkoeffizienten* werden die Punktepaare, die weder in *Partition A* noch in *Partition B* in der selben Region liegen, nicht beachtet, wodurch die Unterschiede zwischen den Ergebnissen deutlicher werden und die absoluten Werte im Vergleich zum *Randindex* geringer sein müssen.

	DBSCAN			K-Means		
	$\epsilon = 15$	$\epsilon = 30$	$\epsilon = 90$	$k = 2$	$k = 3$	$k = 10$
DBSCAN $\epsilon = 15$	1					
DBSCAN $\epsilon = 30$	0,53	1				
DBSCAN $\epsilon = 90$	0,484	0,807	1			
K-Means $k = 2$	0,448	0,501	0,678	1		
K-Means $k = 3$	0,414	0,382	0,567	0,618	1	
K-Means $k = 10$	0,178	0,215	0,23	0,23	0,252	1

Tabelle 5.4: *Jaccardkoeffizienten* für das Clustering auf den ausgewählten Perfusionsparametern.

Tabelle 5.4 gibt die berechneten Werte des *Jaccardkoeffizienten* für das Clustern auf den Perfusionsparametern wieder. Die Intra-Algorithmen-Ergebnisse zeigen bei diesem Vergleich deutliche Unterschiede im Vergleich zum berechneten *Randindex*. Die Ergebnisse des DBSCAN weisen eine Ähnlichkeit zwischen 0,484 und 0,807 auf, die des K-Means nur zwischen 0,23 und 0,618. Dies resultiert aus der gewählten Anzahl von Clustern, da bei einem höherem k mehr Regionen entstehen und die Anzahl der Regionen bei der Berechnung des *Jaccardkoeffizienten* berücksichtigt wird. Die Ähnlichkeit der Inter-Algorithmen-Ergebnisse variiert zwischen 0,215 und 0,678, Dies lässt wie vermutet erkennen, dass die Ergebnisse unähnlicher sind als mit dem *Randindex* berechnet wird.

Die Ergebnisse der Berechnung der *Jaccardkoeffizienten* (Tabelle 5.5) auf den Clusteringergebnissen mit den Hauptkomponenten weisen bei den DBSCAN-Konfigurationen eine Ähnlichkeit zwischen 0,666 und 0,931 auf, bei dem Vergleich der Ergebnisse des K-Means lediglich zwischen 0,34 und 0,674. Die Clusteringergebnisse innerhalb einer DBSCAN-Konfiguration sind somit ähnlicher als die der K-Means-Konfigurationen.

	DBSCAN			K-Means		
	$\epsilon = 0,5$	$\epsilon = 0,9$	$\epsilon = 1,1$	$k = 2$	$k = 3$	$k = 10$
DBSCAN $\epsilon = 0,5$	1					
DBSCAN $\epsilon = 0,9$	0,666	1				
DBSCAN $\epsilon = 1,1$	0,614	0,931	1			
K-Means $k = 2$	0,561	0,578	0,618	1		
K-Means $k = 3$	0,369	0,475	0,555	0,674	1	
K-Means $k = 10$	0,187	0,343	0,347	0,34	0,349	1

Tabelle 5.5: *Jaccardkoeffizienten* für das Clustering auf den Hauptkomponenten mit der meisten Information.

Auch der *Jaccardkoeffizient* der Algorithmen untereinander verdeutlicht die Unterschiede der Clusteringergebnisse. Er bewegt sich zwischen 0,187 und 0,618. Für die Region Mergings wird mittels der Berechnung des *Jaccardkoeffizienten* der Unterschied zwischen den Ergebnissen ebenfalls deutlicher, als mit der Berechnung des *Randindex*s. Sie weisen lediglich eine Ähnlichkeit von 0,538 auf.

Eine Übersicht der berechneten *Jaccardkoeffizienten* aller Algorithmen-Konfigurationen befindet sich in Tabelle A.8 im Anhang. Die geringste Ähnlichkeit von 0,065 bezüglich des *Jaccardkoeffizienten* erzielt der Vergleich der Ergebnisse des K-Means mit $k = 10$ auf den Hauptkomponenten und dem Region Merging mit einer Sechser-Nachbarschaftsbetrachtung. Dies bedeutet, dass die beiden Partitionen sehr unterschiedlich sind.

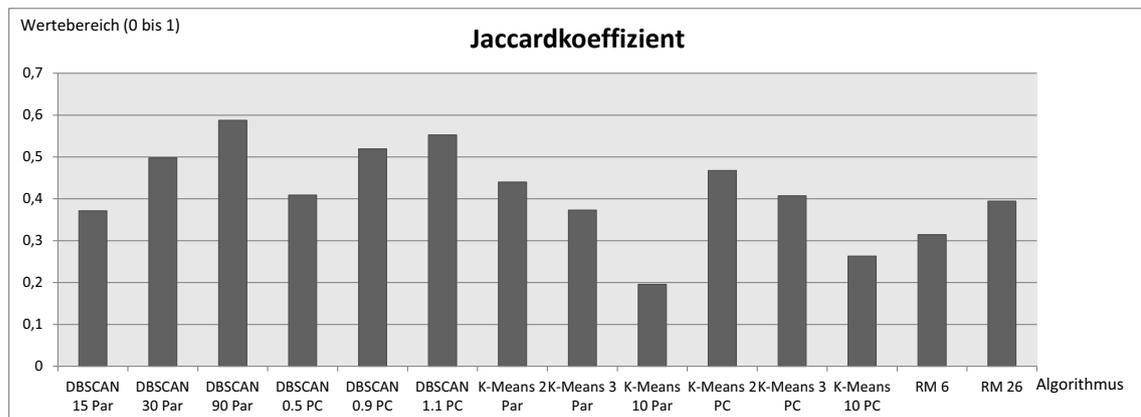


Abbildung 5.4: Gemittelte *Jaccardkoeffizienten* von jeweils einer Algorithmus-Konfiguration zu allen anderen Algorithmen-Konfigurationen.

Abbildung 5.4 zeigt die Gegenüberstellung der gemittelten Werte des *Jaccardkoeffi-*

zienten der verglichenen Algorithmen. Im Vergleich aller Algorithmen-Konfigurationen erreichten die Ergebnisse des DBSCAN auf den Perfusionsparametern und $\epsilon = 90$ bei der Berechnung des *Jaccardkoeffizienten* die ähnlichsten Ergebnisse mit allen anderen Ergebnissen.

Purity

	DBSCAN			K-Means		
	$\epsilon = 15$	$\epsilon = 30$	$\epsilon = 90$	$k = 2$	$k = 3$	$k = 10$
DBSCAN $\epsilon = 15$	1					
DBSCAN $\epsilon = 30$	1	1				
DBSCAN $\epsilon = 90$	1	1	1			
K-Means $k = 2$	0,979	0,969	0,957	1		
K-Means $k = 3$	0,981	0,945	0,932	0,884	1	
K-Means $k = 10$	0,945	0,963	0,985	0,987	0,984	1

Tabelle 5.6: *Purity* für das Clustering auf den ausgewählten Perfusionsparametern.

Tabelle 5.6 beinhaltet die berechneten *Purity*-Werte für die Clusteringergebnisse auf den Perfusionsparametern. Es ist zu erkennen, dass die Ergebnisse des DBSCAN auf den Perfusionsparametern laut *Purity* identisch sind und den Wert 1 annehmen. Dies lässt vermuten, dass die Regionen ähnlich sind und bei verschiedenen ϵ lediglich geteilt werden. Damit wird bei der Zuordnung der Ergebnisse mit weniger Regionen auf das Ergebnis mit mehr Regionen ein hoher *Purity*-Wert erreicht. Weiterhin fällt auf, dass die Werte des Vergleichs zwischen den Algorithmen teilweise höhere Werte annehmen, als die K-Means-Ergebnisse untereinander.

Laut Berechnung der *Purity* der Clusteringergebnisse auf den Hauptkomponenten (Tabelle 5.7) sind die Ergebnisse der DBSCAN-Konfigurationen identisch. Der Vergleich der K-Means-Resultate weist eine Ähnlichkeit zwischen 0,929 und 0,972 auf. Die Ähnlichkeit der Region Merging-Ergebnisse mit den verschiedenen Nachbarschaftsbetrachtung liegt laut *Purity* bei 0,976.

Insgesamt wird den Resultaten des DBSCAN auf den Perfusionsparametern bzw. Hauptkomponenten mit Berechnung der *Purity* der Wert 1 zugewiesen. Dies würde bedeuten, dass die Partitionen identisch sind. Da aus den Berechnungen des *Rand-indexes* und des *Jaccardkoeffizienten* bereits bekannt ist, dass die Ähnlichkeit bei diesen beiden nicht 1 ist, werden demnach die Cluster bei niedrigerem ϵ lediglich geteilt.

Die berechneten Werte der durchschnittlichen *Purity* beim Vergleich der Algorithmen-Konfigurationen miteinander werden in Abbildung 5.5 dargestellt. Dabei erreicht das Region Merging mit einer Sechser-Nachbarschaftsbetrachtung die höchste Übereinstimmung mit den Ergebnissen der anderen Algorithmen-Konfigurationen.

	DBSCAN			K-Means		
	$\epsilon = 0,5$	$\epsilon = 0,9$	$\epsilon = 1,1$	$k = 2$	$k = 3$	$k = 10$
DBSCAN $\epsilon = 0,5$	1					
DBSCAN $\epsilon = 0,9$	1	1				
DBSCAN $\epsilon = 1,1$	1	1	1			
K-Means $k = 2$	0,991	0,937	0,94	1		
K-Means $k = 3$	0,98	0,906	0,907	0,929	1	
K-Means $k = 10$	0,933	0,931	0,954	0,972	0,948	1

Tabelle 5.7: *Purity* für das Clustering auf den Hauptkomponenten mit der meisten Information.

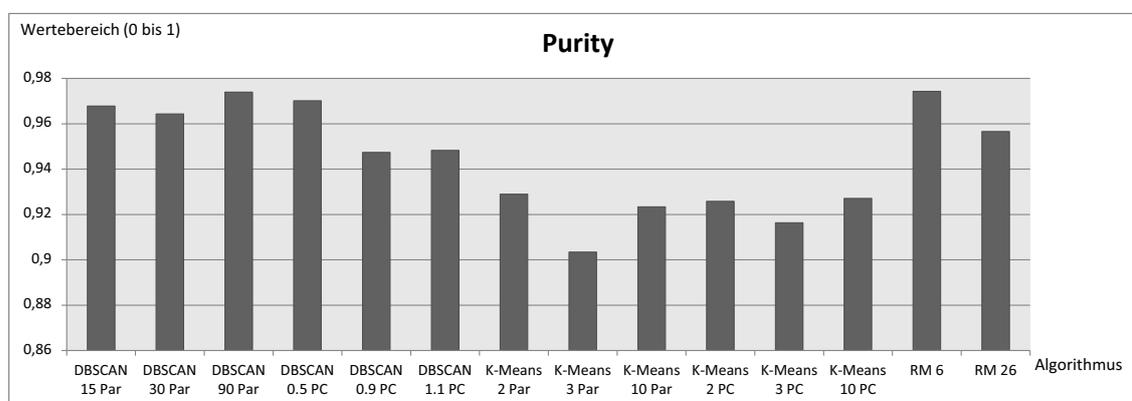


Abbildung 5.5: Gemittelte *Purity* von jeweils einer Algorithmus-Konfiguration zu allen anderen Algorithmus-Konfigurationen.

5.2.4 Zusammenfassung

Bei der Evaluierung der Clustering- bzw. Segmentierungsergebnisse wurde erwartet, dass die Regionen des DBSCAN mit unterschiedlichen ϵ -Umgebungen und gleichen Eingabeparametern geteilt werden. Mit den berechneten Indizes wird diese Vermutung bestätigt. Für die *Purity* wird der Wert 1 berechnet, was bedeuten würde, dass die Partitionierungen identisch wären. Mit den Berechnungen der anderen beiden Indizes wird jedoch gezeigt, dass diese Partitionierungen nicht identisch sind. Somit lässt sich darauf schließen, dass die Cluster geteilt werden.

Es wurde weiterhin erwartet, dass die Intra-Algorithmus-Ergebnisse eine höhere Ähnlichkeit zueinander aufweisen, als die Inter-Algorithmus-Ergebnisse. Diese Erwartung wird mit dem Vergleich der Ergebnisse ebenfalls bestätigt.

Das Ziel war es, den Tumor in Bereiche unterschiedlicher Perfusionscharakteristik zu teilen. Da der K-Means so viele Cluster liefert wie gesucht werden, ist die Regionenzahl, durch die CCA auf dem Clusteringergebnis, abhängig von der gesuchten

Clusteranzahl. Der DBSCAN und das Region Merging benötigen keine Clusteranzahl, sind aber von den algorithmusspezifischen Parametern bzw. dem Schwellenwert abhängig.

Der *Jaccardkoeffizient* ist der Index, bei dem die Unterschiede der Algorithmen am deutlichsten werden. Nach diesen Ergebnissen liefern die Algorithmen teilweise sehr unterschiedliche Unterteilungen eines Tumors. Da keine Grundwahrheit über die Daten zur Verfügung steht, kann nicht evaluiert werden, welcher Algorithmus das beste Ergebnis auf den verwendeten Tumordaten liefert. Daher wird versucht, auf Basis der jeweiligen Clustering- bzw. Segmentierungsergebnisse, eine automatische Klassifizierung durchzuführen, um zu testen, inwiefern die Ergebnisse dafür verwendbar sind.

5.3 Evaluierung der Tumorklassifizierung

Für die Evaluierung der Tumorklassifizierung werden zunächst die Bewertungskriterien erläutert. Darauf folgend sind die Ergebnisse für die unterschiedlichen Experimente dargestellt.

5.3.1 Kriterien

Die Algorithmen aus Tabelle 5.1 (S. 58) werden auf jedem verwendeten Tumordatensatz ausgeführt. Anhand dieser Ergebnisse wird der Tumor mittels der Klassifizierung in Abschnitt 4.4 eingeschätzt.

Die nachfolgende Klassifizierung bezieht sich ausschließlich auf die Klassifizierungskriterien, die für die erhaltenen Ergebnisse aufgestellt worden sind. Es gibt jedoch weitere Klassifizierungsmöglichkeiten, wie beispielsweise die Betrachtung der Heterogenität eines Tumors [32] oder das reine Zählen von Voxeln mit bestimmten Eigenschaften [11].

Die Ergebnisse der Klassifizierung der Tumoren werden mit denen aus dem histopathologischen Befund verglichen, in eine Tabelle eingeordnet und die Ergebnisse als *richtig benigne*, *richtig maligne*, *falsch benigne* oder *falsch maligne* bewertet. Um eine Beurteilung der Algorithmen vornehmen zu können, werden für die Ergebnisse jedes Verfahrens die Sensitivität und Spezifität bezüglich der Malignität und Benignität ermittelt.

Die Sensitivität gibt die Trefferquote des Algorithmus an. Für maligne Tumoren gibt die Sensitivität Sen_M an, wie viele der tatsächlich malignen Tumoren gefunden werden. Sie wird wie folgt berechnet:

$$Sen_M = \frac{|\{\text{Maligne Tumoren}\} \cap \{\text{Gefundene maligne Tumoren}\}|}{|\{\text{Maligne Tumoren}\}|} \quad (5.4)$$

Die Sensitivität der benignen Tumoren Sen_B wird analog dazu berechnet.

Mit der Spezifität wird die Genauigkeit eines Algorithmus ermittelt. Die Spezifität $Spez_M$ gibt an, wie viele der vom Algorithmus für maligne befundene Tumoren

tatsächlich maligne sind. Die Berechnung wird folgendermaßen durchgeführt:

$$Spez_M = \frac{|\{\text{Maligne Tumoren}\} \cap \{\text{Gefundene maligne Tumoren}\}|}{|\{\text{Gefundene maligne und benigne Tumoren}\}|} \quad (5.5)$$

Analog erfolgt die Berechnung der Spezifität für benigne Tumoren $Spez_B$.

Die Werte für die Sensitivitäten und Spezifitäten liegen zwischen 0 und 1.

5.3.2 Klassifizierungsergebnisse

In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse der Klassifizierung auf den Clustering- bzw. Segmentierungsergebnissen vorgestellt.

Ergebnisse des Clustering auf den ausgewählten Perfusionsparametern

Die Ergebnisse für die Klassifizierung bezüglich der Sensitivitäten, Spezifitäten und insgesamt richtig erkannten Tumoren mit den Clusteringergebnissen auf den Perfusionsparametern sind in Tabelle 5.8 aufgeführt.

Algorithmus	Sen_M	$Spez_M$	Sen_B	$Spez_B$	Richtig erkannt
A1: K-Means, $k = 2$	0,6	0,5	0,6	0,5	60%
A2: K-Means, $k = 3$	0,6	0,5	0,6	0,5	60%
A3: K-Means, $k = 10$	0,8	0,6	0,5	0,4	65%
A4: DBSCAN, $\epsilon = 15$	0,7	0,6	0,5	0,4	60%
A5: DBSCAN, $\epsilon = 30$	0,6	0,5	0,6	0,5	60%
A6: DBSCAN, $\epsilon = 90$	0,6	0,5	0,7	0,5	65%

Tabelle 5.8: Ergebnisse der Klassifizierung des Clustering auf den ausgewählten Perfusionsparametern.

Auf den Ergebnissen von A3 und A6 werden insgesamt 65% der Tumoren richtig klassifiziert. Die meisten malignen Tumoren werden auf den Ergebnissen von A3 gefunden. Die Ergebnisse dieser Algorithmus-Konfiguration erreichen eine Sensitivität Sen_M von 0,8 und eine Spezifität $Spez_M$ von 0,6. Die höchste Sensitivität $Sen_B = 0,7$ und Spezifität $Spez_B = 0,5$ wird auf den Ergebnissen von A6 erreicht.

Ergebnisse des Clustering auf den Hauptkomponenten

In Tabelle 5.9 werden die Klassifizierungsergebnisse des Clusterings auf den Hauptkomponenten dargestellt.

Auf Basis der Clusteringergebnisse von A10 werden mit 70% die meisten Tumoren richtig klassifiziert. Mit einer Sensitivität Sen_M von 0,9 und einer Spezifität $Spez_M$

von 0,7 werden auf den Ergebnissen von A9 fast alle malignen Tumoren richtig erkannt, jedoch nur wenig benigne. Die meisten benignen Tumoren werden auf den Clusteringergebnissen von A10, A11 und A12 richtig klassifiziert und erreichen eine Sensitivität Sen_B von 0,6 und eine höchste Spezifität $Spez_B$ von 0,5 mit A11 und A12.

Algorithmus	Sen_M	$Spez_M$	Sen_B	$Spez_B$	Richtig erkannt
A7: K-Means, $k = 2$	0,7	0,6	0,5	0,4	60%
A8: K-Means, $k = 3$	0,7	0,6	0,5	0,4	60%
A9: K-Means, $k = 10$	0,9	0,7	0,4	0,3	65%
A10: DBSCAN, $\epsilon = 0,5$	0,8	0,6	0,6	0,4	70%
A11: DBSCAN, $\epsilon = 0,9$	0,6	0,5	0,6	0,5	60%
A12: DBSCAN, $\epsilon = 1,1$	0,6	0,5	0,6	0,5	60%

Tabelle 5.9: Ergebnisse der Klassifizierung des Clustering auf den Hauptkomponenten mit der meisten Information.

Ergebnisse des Region Merging

Tabelle 5.10 enthält die Ergebnisse der Zuordnung für das Region Merging in einer Sechser- und einer 26er Nachbarschaft.

Algorithmus	Sen_M	$Spez_M$	Sen_B	$Spez_B$	Richtig erkannt
A13: RM, N=6	0,6	0,5	0,6	0,5	60%
A14: RM, N=26	0,6	0,5	0,6	0,5	60%

Tabelle 5.10: Ergebnisse der Klassifizierung auf den Ergebnissen des Region Merging.

Mit beiden Region Mergings konnten 60% der Tumoren richtig klassifiziert werden. Die Ergebnisse beider Algorithmen-Konfigurationen erreichten eine Sensitivität Sen_M von 0,6 und Sen_B von 0,6.

Zusammenfassung

Im Folgenden werden eine Zusammenfassung der Tumorklassifizierung gegeben und die Ergebnisse dieser Klassifizierung interpretiert. Die Auswertung der einzelnen Tumoren befindet sich in den Tabellen A.1 bis A.5 im Anhang.

Auf den Ergebnissen des DBSCAN, der auf den Hauptkomponenten mit einer ϵ -Umgebung von 0,5 ausgeführt wird, werden die meisten Tumoren richtig erkannt.

Insgesamt werden 70% der Tumoren als *richtig maligne* oder *richtig benigne* eingeschätzt.

Mit dem Ergebnis des K-Means mit $k = 10$ auf den Hauptkomponenten werden die meisten malignen Tumore erkannt. Von insgesamt zehn malignen Tumoren werden neun korrekt erkannt. Dies entspricht einer Sensitivität von 0,9. Auf diesen Ergebnissen wird ebenfalls die höchste Spezifität von 0,7 erzielt.

Die meisten benignen Tumoren werden auf den Ergebnissen des DBSCAN mit $\epsilon = 90$ auf den Perfusionsparametern gefunden. Insgesamt werden sieben von zehn benignen Tumoren korrekt erkannt und die höchste Sensitivität von 0,7 und Spezifität von 0,5 erzielt.

Mit den Ergebnissen des K-Means $k = 10$ auf den Perfusionsparametern und den beiden Region Merging-Konfigurationen werden mit 55% insgesamt die wenigsten Tumoren richtig erkannt.

Tabelle 5.11 gibt einen Überblick über die genannten Algorithmen und deren Werte bezüglich der meisten richtig erkannten sowie der Sensitivitäten und Spezifitäten bezüglich der Malignität und Benignität.

	Erreichter Wert	Algorithmen-Konfiguration
Gesamt richtig	70%	DBSCAN $\epsilon = 0,5$, Hauptkomponenten
Sen_M	0,9	K-Means, $k = 10$, Hauptkomponenten
$Spez_M$	0,69	K-Means, $k = 10$, Hauptkomponenten
Sen_B	0,7	DBSCAN $\epsilon = 90$, Perfusionsparameter
$Spez_B$	0,54	DBSCAN $\epsilon = 90$, Perfusionsparameter

Tabelle 5.11: Überblick der Algorithmen bezüglich der meisten richtig erkannten Tumoren sowie der höchsten Sensitivitäten und Spezifitäten.

Die erzielten Klassifizierungsergebnisse liegen unter denen, die zu Beginn der Arbeit erwartet wurden. Da die Klassifizierung der Tumoren von den Clusteringergebnissen abhängt, können falsche Ergebnisse aus einer möglicherweise unkorrekten Unterteilung des Tumors resultieren. Für die Evaluierung der Clusteringergebnisse stand keine Grundwahrheit zur Verfügung, so dass es kaum möglich ist, ein Maß zu entwickeln, dass eine Aussage über die Korrektheit des Clustering- bzw. Segmentierungsergebnisses treffen kann. Die Unterteilung eines Tumors kann falsch sein, wenn die Parameter der Algorithmen ungeeignet gewählt werden. Eine falsch gewählte Anzahl der Cluster beim K-Means ist ein kritischer Parameter, der zu deutlichen Ergebnisänderungen führen kann. Werden zwei Cluster gesucht und der Tumor enthält eine kleine maligne Region, könnte diese zu einem Cluster mit einer größeren benignen Region zusammengefügt werden. Da ein Tumor jedoch auch maligne ist, wenn nur kleine Regionen des Tumors maligne sind, kann die Interpretation zu einem falschen Ergebnis führen.

Weiterhin ist das Klassifizierungsergebnis von den gemittelten Kurven der betrach-

teten Regionen abhängig. Diese Kurven werden erst betrachtet, dann in die Klassen der angepassten Drei-Zeitschritt-Methode (3TP) eingeordnet und diese anschließend ausgewertet. Vor der Klassifizierung wird angenommen, dass die gemittelte Kurve alle Voxel in der Region repräsentiert. Werden, vor allem beim K-Means, unterschiedliche Bereiche des Tumors einem Cluster zugeordnet, können die gemittelten Kurven verfälscht werden und sogar eine neue Kurvenform entstehen, die kein oder nur sehr wenige Voxel in der Region repräsentiert.

Die Klassifizierungsergebnisse hängen ebenfalls stark von den verwendeten Perfusionsparametern ab, aus denen auch die verwendeten Hauptkomponenten resultieren. Diese können ungeeignet gewählt oder nicht für alle Tumoren aussagekräftig bezüglich der Malignität und Benignität sein. Für die RE-Kurven existieren lediglich fünf oder sechs Zeitpunkte und somit fünf oder sechs Eingabeparameter für das Ableiten der Parameter. Da die Anzahl der Eingabeparameter begrenzt ist, werden neue Parameter zu weiteren linear abhängigen Parametern führen.

Einen weiteren Faktor stellt die vorgenommene Klassifizierung der Tumoren dar. Die a-priori Wahrscheinlichkeit einen Tumor als maligne zu klassifizieren ist höher, als ihn als benigne einzuschätzen. Somit können mehr maligne Tumoren richtig erkannt werden, was die Sensitivität von $Sen_M = 0,9$ gegenüber $Sen_B = 0,7$ ausdrückt.

Um kleine maligne Tumoren zu finden, sollte der K-Means mit $k = 10$ auf den Hauptkomponenten die 90% der Varianz abdecken angewendet werden. Auf dessen Ergebnissen werden insgesamt neun von zehn malignen Tumoren gefunden.

Um kleine benigne Tumoren zu finden, sollten die Ergebnisse des Clusterings auf den ausgewählten Perfusionsparametern und DBSCAN mit $\epsilon = 90$ verwendet werden. Bei dieser Algorithmus-Konfiguration werden sieben von zehn benignen Tumoren gefunden.

5.4 Einschätzung der verwendeten Algorithmen

Für die Einschätzung der verwendeten Algorithmen werden die Schwierigkeit der Parameterwahl und das Erkennen von Ausreißern betrachtet.

5.4.1 K-Means

Als feste Parametereinstellung wird das für die Daten angepasste Distanzmaß gewählt, welches die Voxelpositionen beachtet. Die Anzahl der Cluster k muss jedoch vorher bestimmt werden. k wurde empirisch ermittelt und mit 2, 3 und 10 festgelegt. Bei den verwendeten kleineren Tumoren erwiesen sich diese Werte als gut, müssten jedoch bei größeren oder anderen Tumoren möglicherweise erhöht werden. Des Weiteren gibt es Verfahren, die eine Schätzung der Clusteranzahl ermöglichen (vgl. 4.3).

K-Means erkennt keine Extremwerte, so genannte Ausreißer, da jedes Objekt zu einem Cluster zugeordnet wird. Diese Ausreißer liegen jedoch isoliert von den anderen

Punkten im Raum, so dass die Zuordnung zu einem Cluster die Ergebnisse verzerren kann.

5.4.2 DBSCAN

Der DBSCAN ist in der Lage beliebig geformte dichte-verbundene Cluster zu finden. Der Parameter *MinPts* wurde auf 3 gesetzt, da sich die Ergebnisse bei mehreren Versuchen nur minimal unterscheiden.

Die Bestimmung der ϵ -Umgebung erfordert Wissen über die zu Grunde liegenden Daten. Für die verwendeten Einstellungen werden die Daten der Hauptkomponenten und verwendeten Perfusionsparameter betrachtet und anschließend geeignete Werte empirisch ermittelt. Da die Werte der Hauptkomponenten geringer sind, als die der originalen Perfusionsparameter, hat die Ermittlung von geeigneten ϵ mehr Zeit in Anspruch genommen als die Ermittlung des Parameters *MinPts*.

Eine Abschätzung der Parameter ϵ und *MinPts* ist für die vorliegenden Daten schwierig, da keine Grundwahrheit der Daten über Regionenanzahl und -größe zur Verfügung steht. Es gibt jedoch Möglichkeiten zur automatischen Abschätzung der Parameter (vgl. 4.3).

DBSCAN ist fähig Ausreißer zu erkennen und ordnet diese der Klasse Rauschen zu. Somit werden diese Objekte nicht den Clustern zugeordnet und ein Verzerren der Ergebnisse somit verhindert.

5.4.3 Region Merging

Region Merging findet wie DBSCAN beliebige Regionen. Als Parameter werden die von Glaßer et al. [12] vorgeschlagenen Werte für die Nachbarschaft $N = 6$ und der Schwellenwert für den Korrelationskoeffizienten 0,99 übernommen. Der Schwellenwert wurde mit Hilfe eines Radiologen experimentell ermittelt (vgl. 3.2.3). Für die Evaluierung in dieser Arbeit wird neben einer Sechser-Nachbarschaft auch eine 26er-Nachbarschaft betrachtet und die Ergebnisse verglichen.

Region Merging ist nicht direkt in der Lage Ausreißer zu finden, jedoch können Regionen die nur einen Voxel enthalten als Ausreißer behandelt werden, da in deren Umgebung keine ähnlichen Voxel vorhanden sind. Die Ausreißer werden beim Region Merging jedoch nicht wie beim DBSCAN direkt als separate Klasse betrachtet, sondern als ein Voxel große Regionen.

6 Zusammenfassung und Ausblick

In diesem Kapitel werden die im Rahmen der vorliegenden Diplomarbeit entstandenen Ergebnisse abschließend zusammengefasst und ein Ausblick für weitere Arbeiten gegeben.

6.1 Zusammenfassung

In dieser Diplomarbeit werden Tumoren mit den zwei Clusteringtechniken K-Means und DBSCAN sowie der Segmentierungsmethode Region Merging untersucht. Diese Techniken unterteilen einen Tumor in Bereiche unterschiedlicher Durchblutung. Mit Hilfe dieser Bereiche kann ein Tumor als maligne oder benigne klassifiziert werden. Deshalb werden diese Techniken erprobt, weiterentwickelt und miteinander verglichen.

Zunächst werden die Perfusionsparameter, auf denen das Clustering stattfindet, berechnet. Dazu wird eine Korrelationsanalyse auf den Perfusionsparametern durchgeführt, um stark korrelierende Parameter zu finden. Von diesen Parametern wird im Anschluss nur einer als Repräsentant für das Clustering verwendet, wodurch die Datenmenge reduziert wird.

Auf den Ergebnissen der Korrelationsanalyse wird eine Hauptkomponentenanalyse ausgeführt. Bei dieser werden von vornherein die stark korrelierenden Perfusionsparameter ausgeschlossen, da sonst fälschlicherweise stärkere Trends auftreten können [24]. Es werden die m Hauptkomponenten gesucht, die mindestens 90% der Varianz der Daten abdecken. Diese werden ebenfalls als Eingabeparameter für die Clusteringtechniken K-Means und DBSCAN verwendet.

Um einen Tumor anschließend als maligne oder benigne klassifizieren zu können, wird auf den Ergebnissen von K-Means und DBSCAN eine Connected Component Analyse durchgeführt. Somit können aus den Clustern Regionen gebildet werden, die für die Klassifizierung benötigt werden.

Für die Klassifizierung werden nur Regionen betrachtet, die mehr als zwei Voxel beinhalten und mindestens einen Prozent der Tumorgöße ausmachen. Kleinere Regionen werden als Störungen oder Artefakte in den Daten angesehen bzw. als Ausreißer behandelt. Die gemittelten Kurven der Regionen werden in die neun Klassen der angepassten Drei-Zeitschritt-Methode [6] eingeordnet und anschließend der prozentuale Anteil an *Steady*-, *Plateau*- und *Wash-Out*-Kurven berechnet. Anhand des prozentualen Anteils und der Lage von malignen Regionen wird ein Tumor als maligne oder benigne klassifiziert. Diese Ergebnisse werden in einem MATLAB-Framework durch farbige Regionen im Tumor und entsprechende gemittelte Kurven dargestellt.

In der Evaluierung, die in zwei Teile gegliedert wird, werden zunächst die Clustering- bzw. Segmentierungsergebnisse bezüglich ihrer Ähnlichkeit verglichen. Dazu werden die drei Clustervalidierungsindizes *Randindex*, *Jaccardkoeffizient* und *Purity* verwendet. Anhand dieser Ergebnisse kann eine Einschätzung der verschiedenen Partitionen vorgenommen werden.

Im zweiten Teil der Evaluierung werden die Tumoren anhand der Partitionierungen als maligne oder benigne bewertet. Dazu wird eine Klassifizierung vorgeschlagen, die für die verwendeten Daten genutzt wird. Das Ergebnis der Klassifizierung wird am Anschluss mit den Ergebnissen aus dem vorliegenden histopathologischen Befund verglichen und die Sensitivität und Spezifität bezüglich der Malignität und Benignität berechnet. Dabei wird festgestellt, dass mit Hilfe der Ergebnisse des DBSCAN, angewendet auf den Hauptkomponenten und einer ϵ -Umgebung von 0,5, insgesamt die meisten Tumoren richtig klassifiziert werden konnten. Die meisten malignen Tumoren werden auf den Ergebnissen des K-Means auf den Hauptkomponenten und $k = 10$, die meisten benignen auf den Ergebnissen des DBSCAN mit $\epsilon = 90$ auf den Perfusionsparametern gefunden.

Im Anschluss an die Evaluierung wird eine Einschätzung der verwendeten Algorithmen bezüglich der Schwierigkeit der Parameterwahl für die Algorithmen und der Erkennung und Behandlung von Ausreißern vorgenommen.

6.2 Ausblick

Erweiterungen für andere Tumoren

Die Clustering- und Segmentierungsmethoden werden auf kleinen benignen und malignen Brusttumoren ausgeführt. Die Techniken können ebenfalls auf großen Brusttumoren angewendet werden. Dies bedarf jedoch einer Anpassung der Parameterwerte des K-Means. Da große Tumoren wesentlich mehr Voxel enthalten, sollte für die Clusteranzahl k ein höherer Wert gewählt werden. Somit kann der Tumor in mehr Bereiche unterschiedlicher Perfusion geteilt werden, die zur Klassifizierung genutzt werden können. Die Parametereinstellungen für den DBSCAN sind von der Dichte der Parameterwerte abhängig.

Die Erweiterung auf andere Tumoren ist ebenfalls möglich. Sollte sich die Anreicherungskinetik bei diesen Tumoren unterscheiden, müsste mindestens die ϵ -Umgebung für das Clustering mit dem DBSCAN an die Daten angepasst werden. Des Weiteren sollte die Clusteranzahl k für den K-Means in Abhängigkeit von der Tumorgroße gewählt werden.

Klassifizierung

Für die Einschätzung der Tumoren wird in dieser Diplomarbeit eine Klassifizierung vorgestellt, die für die gegebenen Daten verwendet wird. Dies beinhaltet sowohl das Zählen von Voxeln die einem bestimmten Kurventyp der angepassten 3TP-

Methode entsprechen sowie die Einschätzung eines heterogenen Tumors aufgrund des Vorkommens zu vieler Ausreißer beim DBSCAN.

Da die Techniken auf den Perfusionsparametern durchgeführt werden, sollten diese bei der Klassifizierung mit einbezogen werden. Es sollte geprüft werden, inwiefern sich die einzelnen Parameterwerte zwischen malignen und benignen Tumoren unterscheiden. Dafür kann eine Wahrscheinlichkeitsverteilung der Werte genutzt werden, um herauszustellen, ob die Perfusionsparameter zur Klassifizierung der Tumoren als maligne oder benigne geeignet sind.

Darstellung der Ergebnisse

Für die Darstellung der Ergebnisse werden bisher die Tumorregionen und die gemittelten Kurven entsprechend ihrer Zugehörigkeit eingefärbt. Eine weitere Möglichkeit besteht darin, die Parameterwerte, die für das Clustering bzw. Segmentieren verwendet werden, darzustellen. Abbildung 6.1 veranschaulicht diese Idee. Anhand einer Gegenüberstellung der Perfusionsparameter der unterschiedlichen Regionen können diese besser getrennt werden und möglicherweise die Einschätzung des Tumors unterstützen.

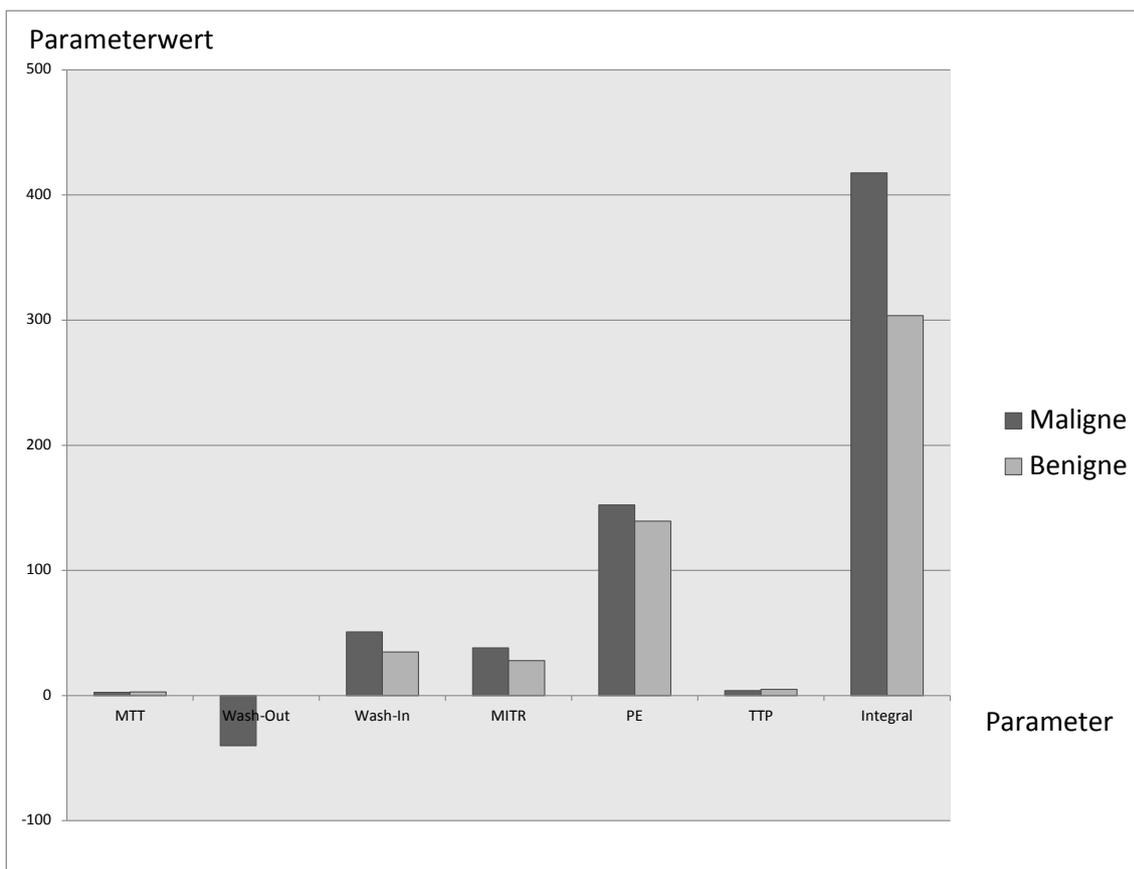


Abbildung 6.1: Gegenüberstellung und Visualisierung der Parameterwerte.

A Anhang

PC	Befund	r	fb	fm	rb	rm		r	fb	fm	rb	rm		r	fb	fm	rb	rm	
ID40041.1	M		1			1	K-Means 3	M	1			1	K-Means 10	M	1				
ID37453.7	B			1			K-Means 3	M		1			K-Means 10	M		1			
ID39581.10	B			1			K-Means 3	M		1			K-Means 10	M		1			
ID31568.16	B		1		1		K-Means 3	B	1		1		K-Means 10	B	1		1		
ID19077.17	M		1			1	K-Means 3	M	1			1	K-Means 10	M	1			1	
ID10610.19	B		1			1	K-Means 3	B	1		1		K-Means 10	M		1			
ID28666.23	B		1		1		K-Means 3	B	1		1		K-Means 10	B	1		1		
ID8093.24	M		1			1	K-Means 3	M	1			1	K-Means 10	M	1			1	
ID8093.25	M		1			1	K-Means 3	M	1			1	K-Means 10	M	1			1	
ID2554.29	B			1			K-Means 3	M		1			K-Means 10	M		1			
ID63906.31	B				1		K-Means 3	M		1			K-Means 10	M		1			
ID20620.32	M		1				K-Means 3	B		1			K-Means 10	B		1			
ID34325.34	M			1			K-Means 3	B		1			K-Means 10	M	1			1	
ID23070.41	M		1			1	K-Means 3	M	1			1	K-Means 10	M	1			1	
ID5687.47	M		1			1	K-Means 3	M	1			1	K-Means 10	M	1			1	
ID34002.50	B				1		K-Means 3	M		1			K-Means 10	M		1			
ID16861.53	B		1			1	K-Means 3	B	1		1		K-Means 10	B	1		1		
ID48308.60	M		1			1	K-Means 3	M	1			1	K-Means 10	M	1			1	
ID86659.63	B		1			1	K-Means 3	B	1		1		K-Means 10	B	1		1		
ID9498.65	M			1			K-Means 3	B		1			K-Means 10	M	1			1	
erkannt			12	3	5	7			12	3	5	7			13	1	6	4	9
in %			60	15	25	35			60	15	25	35			65	5	30	20	45
Sen_M						0,7						0,7							0,9
Spez_M						0,583						0,58							0,69
Sen_B						0,5						0,5							0,4
Spez_B						0,42						0,42							0,308

Tabelle A.1: Klassifizierung der Tumoren auf den Ergebnissen von K-Means mit den Hauptkomponenten mit der meisten Information.

PC	Befund		r	fb	fm	rb	rm				r	fb	fm	rb	rm			r	fb	fm	rb	rm			
ID4004.1.1	M	DBSCAN 0.5	M	1			1	DBSCAN 0.9			M	1			1	DBSCAN 1.1							1		
ID37453.7	B	DBSCAN 0.5	M		1			DBSCAN 0.9			M		1			DBSCAN 1.1					1				
ID39581.10	B	DBSCAN 0.5	B	1		1		DBSCAN 0.9			B	1		1		DBSCAN 1.1							1		
ID31568.16	B	DBSCAN 0.5	B	1		1		DBSCAN 0.9			B	1		1		DBSCAN 1.1							1		
ID19077.17	M	DBSCAN 0.5	M	1			1	DBSCAN 0.9			M	1			1	DBSCAN 1.1							1		
ID10610.19	B	DBSCAN 0.5	M		1			DBSCAN 0.9			B	1		1		DBSCAN 1.1							1		
ID28666.23	B	DBSCAN 0.5	B	1			1	DBSCAN 0.9			B	1		1		DBSCAN 1.1							1		
ID8093.24	M	DBSCAN 0.5	M	1			1	DBSCAN 0.9			B		1			DBSCAN 1.1							1		
ID8093.25	M	DBSCAN 0.5	M	1			1	DBSCAN 0.9			B		1			DBSCAN 1.1							1		
ID2554.29	B	DBSCAN 0.5	M			1		DBSCAN 0.9			M			1		DBSCAN 1.1							1		
ID63906.31	B	DBSCAN 0.5	M			1		DBSCAN 0.9			M			1		DBSCAN 1.1							1		
ID20620.32	M	DBSCAN 0.5	B		1			DBSCAN 0.9			B		1			DBSCAN 1.1							1		
ID34325.34	M	DBSCAN 0.5	M	1			1	DBSCAN 0.9			M	1			1	DBSCAN 1.1							1		
ID23070.41	M	DBSCAN 0.5	M	1			1	DBSCAN 0.9			M	1			1	DBSCAN 1.1							1		
ID5687.47	M	DBSCAN 0.5	M	1			1	DBSCAN 0.9			M	1			1	DBSCAN 1.1							1		
ID34002.50	B	DBSCAN 0.5	B	1			1	DBSCAN 0.9			M			1		DBSCAN 1.1							1		
ID16861.53	B	DBSCAN 0.5	B	1			1	DBSCAN 0.9			B	1		1		DBSCAN 1.1							1		
ID48308.60	M	DBSCAN 0.5	M	1			1	DBSCAN 0.9			M	1			1	DBSCAN 1.1							1		
ID86659.63	B	DBSCAN 0.5	B	1			1	DBSCAN 0.9			B	1		1		DBSCAN 1.1							1		
ID9498.65	M	DBSCAN 0.5	B			1		DBSCAN 0.9			B		1			DBSCAN 1.1					1				
erkannt				14	2	4	6	8				12	4	4	6						12	4	4	6	6
in %				70	10	20	30	40				60	20	20	30						60	20	20	30	30
Sen_M								0,8																	0,6
Spez_M								0,57																	0,5
Sen_B								0,6																	0,6
Spez_B								0,43																	0,5

Tabelle A.2: Klassifizierung der Tumoren auf den Ergebnissen von DBSCAN mit den Hauptkomponenten mit der meisten Information.

Par	Befund	r	fb	fm	rb	rm			r	fb	fm	rb	rm			r	fb	fm	rb	rm			
ID40041.1	M		1			1	K-Means 3	M		1			1	K-Means 10	M	1							
ID37453.7	B			1	1		K-Means 3	M			1			K-Means 10	M			1			1		
ID39581.10	B			1	1		K-Means 3	M			1			K-Means 10	M			1					
ID31568.16	B		1		1	1	K-Means 3	B		1			1	K-Means 10	B						1		
ID19077.17	M		1			1	K-Means 3	M		1			1	K-Means 10	M	1							
ID10610.19	B		1			1	K-Means 3	B		1			1	K-Means 10	B	1					1		
ID28666.23	B		1			1	K-Means 3	B		1			1	K-Means 10	B	1					1		
ID8093.24	M			1			K-Means 3	B			1			K-Means 10	M	1							
ID8093.25	M			1			K-Means 3	B			1			K-Means 10	M	1							
ID2554.29	B			1	1		K-Means 3	M			1			K-Means 10	M			1					
ID63906.31	B				1		K-Means 3	M			1			K-Means 10	M			1					
ID20620.32	M			1			K-Means 3	B			1			K-Means 10	B						1		
ID34325.34	M		1			1	K-Means 3	M		1			1	K-Means 10	M	1							
ID23070.41	M		1			1	K-Means 3	M		1			1	K-Means 10	M	1							
ID5687.47	M		1			1	K-Means 3	M		1			1	K-Means 10	M	1							
ID34002.50	B		1			1	K-Means 3	B		1			1	K-Means 10	B	1							
ID16861.53	B		1			1	K-Means 3	B		1			1	K-Means 10	B	1							
ID48308.60	M		1			1	K-Means 3	M		1			1	K-Means 10	M	1							
ID86659.63	B		1			1	K-Means 3	B		1			1	K-Means 10	B	1							
ID9498.65	M			1			K-Means 3	B			1			K-Means 10	B						1		
erkannt			12	4	4	6				12	4	4	6							13	2	5	5
in %			60	20	20	30				60	20	20	30							65	10	25	25
Sen_M						0,6							0,6										0,8
Spez_M						0,5							0,5										0,62
Sen_B						0,6							0,6										0,5
Spez_B						0,5							0,5										0,385

Tabelle A.3: Klassifizierung der Tumoren auf den Ergebnissen von K-Means mit den Perfusionsparametern.

Par	Befund		r	fb	fm	rb	rm			r	fb	fm	rb	rm			r	fb	fm	rb	rm	
ID4004.1.1	M	DBSCAN 15	M	1			1	DBSCAN 30	M	1				1	DBSCAN 90	M	1					1
ID37453.7	B	DBSCAN 15	M		1			DBSCAN 30	M			1			DBSCAN 90	M			1			
ID39581.10	B	DBSCAN 15	M		1			DBSCAN 30	M			1			DBSCAN 90	B	1					1
ID31568.16	B	DBSCAN 15	B	1		1		DBSCAN 30	B	1			1		DBSCAN 90	B	1					1
ID19077.17	M	DBSCAN 15	M	1			1	DBSCAN 30	M	1				1	DBSCAN 90	M	1					1
ID10610.19	B	DBSCAN 15	M		1			DBSCAN 30	B	1			1		DBSCAN 90	B	1					1
ID28666.23	B	DBSCAN 15	B	1			1	DBSCAN 30	B	1			1		DBSCAN 90	B	1					1
ID8093.24	M	DBSCAN 15	M	1			1	DBSCAN 30	B			1			DBSCAN 90	B			1			
ID8093.25	M	DBSCAN 15	B		1			DBSCAN 30	B			1			DBSCAN 90	B			1			
ID2554.29	B	DBSCAN 15	M		1			DBSCAN 30	M			1			DBSCAN 90	M			1			
ID63906.31	B	DBSCAN 15	M		1			DBSCAN 30	M			1			DBSCAN 90	M			1			
ID20620.32	M	DBSCAN 15	B		1			DBSCAN 30	B			1			DBSCAN 90	B			1			
ID34325.34	M	DBSCAN 15	M	1			1	DBSCAN 30	M	1				1	DBSCAN 90	M	1					1
ID23070.41	M	DBSCAN 15	M	1			1	DBSCAN 30	M	1				1	DBSCAN 90	M	1					1
ID5687.47	M	DBSCAN 15	M	1			1	DBSCAN 30	M	1				1	DBSCAN 90	M	1					1
ID34002.50	B	DBSCAN 15	B	1			1	DBSCAN 30	B	1			1		DBSCAN 90	B	1					1
ID16861.53	B	DBSCAN 15	B	1			1	DBSCAN 30	B	1			1		DBSCAN 90	B	1					1
ID48308.60	M	DBSCAN 15	M	1			1	DBSCAN 30	M	1			1		DBSCAN 90	M	1					1
ID86659.63	B	DBSCAN 15	B	1			1	DBSCAN 30	B	1			1		DBSCAN 90	B	1					1
ID9498.65	M	DBSCAN 15	B		1			DBSCAN 30	B			1			DBSCAN 90	B			1			
erkannt				12	3	5	5	7		12	4	4	6	6			13	4	3	7	6	6
in %				60	15	25	25	35		60	20	20	30	30			65	20	15	35	30	30
Sen_M								0,7						0,6								0,6
Spez_M								0,583						0,5								0,46
Sen_B								0,5						0,6								0,7
Spez_B								0,417						0,5								0,54

Tabelle A.4: Klassifizierung der Tumoren auf den Ergebnissen von DBSCAN mit den Perfusionsparametern.

	Befund	r	fp	fn	rp	rn			r	fp	fn	rp	rn
	ID40041.1	M	1			1	RM 26	M	1	1			1
	ID37453.7	B		1			RM 26	M			1		
	ID39581.10	B		1			RM 26	M			1		
	ID31568.16	B	1		1		RM 26	B	1			1	
	ID19077.17	M	1			1	RM 26	M	1				1
	ID10610.19	B	1		1		RM 26	B	1				1
	ID28666.23	B	1		1		RM 26	B	1				1
	ID8093.24	M		1			RM 26	B		1			
	ID8093.25	M		1			RM 26	B		1			
	ID2554.29	B		1			RM 26	M			1		
	ID63906.31	B		1			RM 26	M			1		
	ID20620.32	M		1			RM 26	B		1			
	ID34325.34	M	1			1	RM 26	M	1				1
	ID23070.41	M	1			1	RM 26	M	1				1
	ID5687.47	M	1			1	RM 26	M	1				1
	ID34002.50	B	1		1		RM 26	B	1			1	
	ID16861.53	B	1		1		RM 26	B	1			1	
	ID48308.60	M	1			1	RM 26	M	1				1
	ID86659.63	B	1		1		RM 26	B	1			1	
	ID9498.65	M		1			RM 26	B		1			
	erkannt		12	4	4	6				12	4	4	6
	in %		60	20	30	30			60	20	20	30	30
	Sen_M												0,6
	Spez_M												0,5
	Sen_B												0,6
	Spez_B												0,5

Tabelle A.5: Klassifizierung der Tumoren auf den Ergebnissen des Region Merging.

Tumor	Art	Perfusionsparameter	PC
40041.1	maligne	<i>Wash-Out, Integral, MTT, TTP</i>	1, 2, 3
37453.7	benigne	<i>Wash-Out, Integral, MTT, TTP</i>	1, 2, 3
39581.10	benigne	<i>Wash-Out, Integral, MTT, TTP, Wash-In</i>	1, 2, 3
31568.16	benigne	<i>Wash-Out, Integral, MTT, TTP, Wash-In</i>	1, 2, 3
19077.17	maligne	<i>Wash-Out, Integral, MTT, TTP, Wash-In</i>	1, 2, 3
10610.19	benigne	<i>Wash-Out, Integral, MTT, TTP, Wash-In</i>	1, 2, 3
28666.23	benigne	<i>Wash-Out, Integral, MTT, TTP</i>	1, 2, 3
8093.24	maligne	<i>Wash-Out, Integral, MTT, TTP, Wash-In</i>	1, 2
8093.25	maligne	<i>Wash-Out, Integral, MTT, TTP, Wash-In</i>	1, 2, 3
2554.29	benigne	<i>Wash-Out, Integral, MTT, TTP</i>	1, 2, 3
63906.31	benigne	<i>Wash-Out, MTT, MITR, TTP</i>	1, 2, 3, 4
20620.32	maligne	<i>Wash-Out, Integral, MTT, TTP, Wash-In</i>	1, 2, 3
34325.34	maligne	<i>Wash-Out, Integral, MTT, TTP, Wash-In</i>	1, 2, 3, 4
23070.41	maligne	<i>Wash-Out, Integral, MTT, TTP</i>	1, 2, 3
5687.47	maligne	<i>Wash-Out, Integral, MTT, TTP</i>	1, 2, 3
34002.50	benigne	<i>Wash-Out, MTT, MITR, TTP</i>	1, 2, 3
16861.53	benigne	<i>Wash-Out, Integral, MTT, TTP, Wash-In</i>	1, 2, 3, 4
48308.60	maligne	<i>Wash-Out, Integral, MTT, TTP, Wash-In</i>	1, 2, 3
86659.63	benigne	<i>Wash-Out, Integral, MTT</i>	1, 2, 3
9498.65	maligne	<i>Wash-Out, Integral, MTT, TTP</i>	1, 2, 3

Tabelle A.6: Verwendete Tumoren mit den verwendeten Perfusionsparametern und Hauptkomponenten (PC)

	DBSCAN Par			DBSCAN PC			K-Means Par			K-Means PC			RM	
	$\epsilon=15$	$\epsilon=30$	$\epsilon=90$	$\epsilon=0,5$	$\epsilon=0,9$	$\epsilon=1,1$	$k=2$	$k=3$	$k=10$	$k=2$	$k=3$	$k=10$	$N=6$	$N=26$
D $\epsilon = 15$ Par	1	0,966	0,788	0,971	0,954	0,93	0,864	0,882	0,967	0,849	0,895	0,946	0,974	0,979
D $\epsilon = 30$ Par	0,966	1	0,949	0,927	0,948	0,943	0,781	0,758	0,892	0,778	0,82	0,895	0,917	0,943
D $\epsilon = 90$ Par	0,788	0,949	1	0,75	0,891	0,908	0,794	0,731	0,601	0,752	0,754	0,656	0,755	0,843
D $\epsilon = 0,5$ PC	0,971	0,927	0,75	1	0,978	0,96	0,805	0,827	0,969	0,886	0,9	0,952	0,984	0,981
D $\epsilon = 0,9$ PC	0,954	0,948	0,892	0,978	1	0,994	0,734	0,787	0,948	0,8	0,878	0,949	0,954	0,96
D $\epsilon = 1,1$ PC	0,93	0,943	0,908	0,96	0,994	1	0,751	0,801	0,912	0,814	0,897	0,924	0,93	0,943
K $k = 2$ Par	0,864	0,781	0,794	0,805	0,734	0,751	1	0,9	0,833	0,778	0,859	0,851	0,72	0,7
K $k = 3$ Par	0,882	0,758	0,731	0,827	0,787	0,801	0,9	1	0,905	0,804	0,841	0,905	0,736	0,692
K $k = 10$ Par	0,967	0,892	0,601	0,969	0,948	0,814	0,833	0,905	1	0,825	0,912	0,985	0,944	0,978
K $k = 2$ PC	0,849	0,778	0,752	0,886	0,8	0,814	0,778	0,804	0,825	1	0,907	0,862	0,732	0,7
K $k = 3$ PC	0,895	0,82	0,754	0,9	0,878	0,897	0,859	0,841	0,912	0,907	1	0,929	0,816	0,773
K $k = 10$ PC	0,946	0,894	0,656	0,952	0,949	0,924	0,85	0,905	0,985	0,862	0,929	1	0,892	0,924
RM $N = 6$	0,974	0,917	0,755	0,984	0,954	0,93	0,721	0,736	0,944	0,732	0,816	0,892	1	0,989
RM $N = 26$	0,979	0,943	0,843	0,981	0,96	0,924	0,7	0,692	0,978	0,7	0,773	0,924	0,989	1

Tabelle A.7: *Randindex* für alle ausgewerteten Algorithmen. D = DBSCAN, K = K-Means, RM = Region Merging.

	DBSCAN Par			DBSCAN PC			K-Means Par			K-Means PC			RM	
	$\epsilon=15$	$\epsilon=30$	$\epsilon=90$	$\epsilon=0,5$	$\epsilon=0,9$	$\epsilon=1,1$	$k=2$	$k=3$	$k=10$	$k=2$	$k=3$	$k=10$	$N=6$	$N=26$
D $\epsilon = 15$ Par	1	0,53	0,484	0,365	0,419	0,453	0,448	0,414	0,178	0,407	0,317	0,136	0,282	0,396
D $\epsilon = 30$ Par	0,53	1	0,807	0,521	0,656	0,695	0,501	0,382	0,215	0,501	0,401	0,294	0,419	0,547
D $\epsilon = 90$ Par	0,484	0,807	1	0,534	0,78	0,824	0,678	0,567	0,23	0,626	0,588	0,347	0,505	0,669
D $\epsilon = 0,5$ PC	0,365	0,521	0,534	1	0,666	0,614	0,378	0,287	0,131	0,561	0,369	0,187	0,321	0,382
D $\epsilon = 0,9$ PC	0,419	0,656	0,78	0,666	1	0,93	0,426	0,356	0,213	0,578	0,475	0,343	0,402	0,507
D $\epsilon = 1,1$ PC	0,453	0,695	0,824	0,614	0,931	1	0,488	0,431	0,222	0,618	0,555	0,347	0,444	0,561
K $k = 2$ Par	0,448	0,501	0,678	0,378	0,426	0,48	1	0,618	0,23	0,468	0,528	0,331	0,281	0,343
K $k = 3$ Par	0,414	0,382	0,567	0,287	0,356	0,431	0,618	1	0,253	0,438	0,369	0,311	0,193	0,226
K $k = 10$ Par	0,178	0,215	0,23	0,131	0,213	0,222	0,23	0,25	1	0,209	0,187	0,174	0,098	0,206
K $k = 2$ PC	0,407	0,50	0,626	0,561	0,578	0,618	0,468	0,438	0,209	1	0,674	0,36	0,299	0,339
K $k = 3$ PC	0,317	0,401	0,588	0,369	0,475	0,555	0,528	0,369	0,187	0,674	1	0,349	0,241	0,238
K $k = 10$ PC	0,136	0,294	0,347	0,187	0,343	0,347	0,331	0,311	0,174	0,34	0,349	1	0,065	0,175
RM $N = 6$	0,282	0,419	0,505	0,321	0,402	0,444	0,281	0,193	0,098	0,299	0,241	0,065	1	0,538
RM $N = 26$	0,396	0,547	0,669	0,382	0,507	0,561	0,343	0,226	0,206	0,339	0,238	0,175	0,538	1

Tabelle A.8: *Jaccardkoeffizient* für alle ausgewerteten Algorithmen. D = DBSCAN, K = K-Means, RM = Region Merging.

	DBSCAN Par			DBSCAN PC			K-Means Par			K-Means PC			RM	
	$\epsilon=15$	$\epsilon=30$	$\epsilon=90$	$\epsilon=0,5$	$\epsilon=0,9$	$\epsilon=1,1$	$k=2$	$k=3$	$k=10$	$k=2$	$k=3$	$k=10$	$N=6$	$N=26$
D $\epsilon = 15$ Par	1	1	1	0,951	0,975	0,983	0,979	0,981	0,945	0,957	0,956	0,929	0,967	0,958
D $\epsilon = 30$ Par	1	1	1	0,984	0,952	0,948	0,969	0,945	0,963	0,94	0,941	0,94	0,982	0,973
D $\epsilon = 90$ Par	1	1	1	0,998	0,988	0,971	0,957	0,932	0,985	0,95	0,936	0,972	0,987	0,98
D $\epsilon = 0,5$ PC	0,951	0,984	0,998	1	1	1	0,983	0,97	0,894	0,991	0,98	0,932	0,967	0,963
D $\epsilon = 0,9$ PC	0,975	0,952	0,988	1	1	1	0,983	0,97	0,894	0,991	0,98	0,932	0,967	0,961
D $\epsilon = 1,1$ PC	0,983	0,948	0,971	1	1	1	0,893	0,852	0,94	0,94	0,907	0,954	0,977	0,964
K $k = 2$ Par	0,979	0,969	0,957	0,983	0,919	0,893	1	0,884	0,987	0,747	0,836	0,952	0,989	0,98
K $k = 3$ Par	0,981	0,945	0,932	0,97	0,868	0,852	0,884	1	0,984	0,765	0,709	0,902	0,982	0,969
K $k = 10$ Par	0,945	0,963	0,985	0,894	0,905	0,94	0,987	0,984	1	0,935	0,905	0,765	0,928	0,868
K $k = 2$ PC	0,957	0,94	0,95	0,991	0,937	0,94	0,747	0,765	0,935	1	0,929	0,972	0,989	0,981
K $k = 3$ PC	0,956	0,941	0,936	0,98	0,906	0,907	0,836	0,709	0,905	0,929	1	0,948	0,984	0,971
K $k = 10$ PC	0,929	0,94	0,972	0,932	0,931	0,934	0,952	0,902	0,765	0,972	0,948	1	0,963	0,892
RM $N = 6$	0,967	0,982	0,987	0,967	0,974	0,977	0,989	0,982	0,928	0,989	0,984	0,963	1	0,976
RM $N = 26$	0,958	0,973	0,98	0,963	0,961	0,964	0,98	0,969	0,868	0,981	0,971	0,892	0,976	1

Tabelle A.9: *Purity* für alle ausgewerteten Algorithmen. D = DBSCAN, K = K-Means, RM = Region Merging.

Literaturverzeichnis

- [1] CASTELLANI, U. ; CRISTANI, M. ; DADUCCI, A. ; FARACE, P. ; MARZOLA, P. ; MURINO, V. ; SBARBAT, A.: DCE-MRI data analysis for cancer area classification. In: *Methods of information in medicine*, 2009, S. 248–253
- [2] CHEN, Weijie ; GIGER, Maryellen L. ; BICK, Ulrich: A Fuzzy C-Means (FCM)-Based Approach for Computerized Segmentation of Breast Lesions in Dynamic Contrast-Enhanced MR Images. In: *Academic Radiology*, 2006, S. 63–72
- [3] CHEN, Weijie ; GIGER, Maryellen L. ; BICK, Ulrich: Automatic identification and classification of characteristic kinetic curves of breast lesions on DCE-MRI. In: *Med Phys*, 2006, S. 2878–2887
- [4] CHOYKE, Peter L. ; DWYER, Andrew J. ; KNOPP, Michael V.: Functional Tumor Imaging With Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging. In: *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 17, 2003, S. 509–520
- [5] DASZYKOWSKI, Michal: *MATLAB Code: DBSCAN*. 2004. – URL <http://www.chemometria.us.edu.pl>. – Department of Chemometrics, Institute of Chemistry, The University of Silesia
- [6] DEGANI, Hadassa ; GUSIS, Vadim ; WEINSTEIN, Daphna ; FIELDS, Scott ; STRANO, Shalom: Mapping pathophysiological features of breast tumors by MRI at high spatial resolution. In: *Nat Med*, 1997; 3, S. 780–872
- [7] DVORAK, Harold F.: Vascular Permeability Factor/Vascular Endothelial Growth Factor: A Critical Cytokine in Tumor Angiogenesis and a Potential Target for Diagnosis and Therapy. In: *Journal of Clinical Oncology*, 2002, S. 4368–4380
- [8] ESTER, Martin ; KRIEGEL, Hans-Peter ; SANDER, Jörg ; XU, Xiaowei: A Density-Based Algorithm for Discovering Clusters in Large Spatial Databases with Noise. In: *Proc. 2nd Int. Conf. on Knowledge Discovery and Data Mining (KDD'96)*, 1996, S. 226–231
- [9] ESTER, Martin ; SANDER, Jörg: *Knowledge Discovery in Databases: Techniken und Anwendungen*. Springer, 2000. – S. 45–105
- [10] FISCHER, Uwe ; BAUM, Friedemann: *Moderne Mammadiagnostik*. 1. ABW Wissenschaftsverlag, 2010
- [11] FURMAN-HARAN, E. ; GRIBGELD, D. ; F. KELCZ, H. D.: Critical role of spatial resolution in dynamic contrast-enhanced breast MRI. In: *J Magn Reson Imaging*, 2001; 13, S. 862–867

- [12] GLASSER, Syla ; PREIM, Uta ; TÖNNIES, Klaus D. ; PREIM, Bernhard: A visual analytics approach to diagnosis of breast DCE-MRI data. In: *Computer and Graphics* Bd. 34(5), 2010, S. 602–611
- [13] GLASSER, Syla ; SCHÄFER, Sebastian ; OELTZE, Steffen ; PREIM, Uta ; TÖNNIES, Klaus-Dietz ; PREIM, Bernhard: A Visual Analytics Approach to Diagnosis of Breast DCE-MRI Data. In: *Proc. of Vision, Modeling, and Visualization (VMV)*, 2009, S. 351–362
- [14] GOUTTE, Cyril ; TOFT, Peter ; ROSTRUP, Egill ; NIELSEN, Finn A. ; HANSEN, Lars K.: On Clustering fMRI Time Series. In: *Neuroimage* 9, 1998, S. 298–310
- [15] HEYWANG-KÖBRUNNER, Sylvia H. ; SCHREER, Ingrid: *Bildgebende Mammadiagnostik*. 2. Thieme, 2003
- [16] IZENMAN, Alan J.: *Modern Multivariate Statistical Techniques*. Springer, 2008
- [17] JACKSON, Simon A. ; THOMAS, Richard M.: *CT, MRT, Ultraschall auf einen Blick*. 1. Elsevier, Urban & Fischer Verlag, 2009
- [18] JANSEN, Olav ; FORSTING, Michael ; SARTOR, Klaus: *Neuroradiologie*. 4. Thieme, 2008 (16 Tabellen). – S. 85
- [19] KAUFMANN, Manfred: *Atlas der Brustchirurgie*. Springer, 2008. – S. 11–22
- [20] KUHL, Christiane K. ; MIELCARECK, Peter ; KLASCHIK, Sven ; LEUTNER, Claudia ; WARDELMANN, Eva ; GIESEKE, Jürgen ; SCHILD, Hans H.: Dynamic Breast MR Imaging: Are Signal Intensity Time Course Data Useful for Differential Diagnosis of Enhancing Lesions? In: *Radiology*, 1999, S. 101–110
- [21] KUSS, Anja: *Techniken zur Exploration myocardialer Perfusionsdaten*, Dept. of Computer Science, Diplomarbeit, 2006. – betreut durch Steffen Oeltze und Bernhard Preim
- [22] LYSAKER, Marius ; LUNDERVOLD, Arvid ; TAI, Xue cheng: Noise Removal Using Fourth-Order Partial Differential Equations with Applications to Medical Magnetic Resonance Images in Space and Time. In: *IEEE Trans. Imag. Proc* 12 (2003), S. 1579–1590
- [23] MEYER-BÄSE, Anke: *Pattern Recognition in Medical Imaging*. 1. Academic Press, 2003
- [24] MÜLLER, Wolfgang ; NOCKE, Thomas ; SCHUMANN, Heidrun: Enhancing the visualization process with principal component analysis to support the exploration of trends. In: *Asia-Pacific Symposium on Information Visualisation*, 2006, S. 121–130

-
- [25] MOLLS, M. ; VAUPEL, P.: *Blood Perfusion and Microenvironment of Human Tumor*. Springer, 1998. – Morphological Aspects of Tumor Angiogenesis and Microcirculation
- [26] NATTKEMPER, Tim W. ; WISMÜLLER, Axel: Tumor feature visualization with unsupervised learning. In: *Medical Image Analysis*, 2005, S. 344–351
- [27] NOLTIUS, Harald: *Tumor Handbuch - Pathologie und Klinik der menschlichen Tumoren*. 2. Urban und Schwarzenberg, 1987 (Band 3: Mamma, Knochen, Haut, Lymphknoten, Milz, Metastasen, Knochenmark). – S. 925–1026
- [28] OELTZE, Steffen: *Visual Exploration and Analysis of Perfusion Data*, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Dissertation, August 2010
- [29] POHLE, Regina: *Computerunterstützte Bildanalyse zur Auswertung medizinischer Bilddaten*, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Dissertation, März 2004
- [30] PREIM, Bernhard ; BARTZ, Dirk: *Visualization in Medicine*. Morgan-Kaufmann-Verlag, Juni 2007
- [31] PREIM, Bernhard ; KOHLE, Sven ; KONRAD-VERSE, Olaf ; RASCHER-FRIESENHAUSEN, Richard ; WIENER, Jonathan ; LEPPPEL, Ronald ; PEITGEN, Hein-Otto: Mehrdimensionale Visualisierung dynamischer Bilddaten am Beispiel der Durchblutungsquantifizierung. In: *Simulation und Visualisierung*, 2003, S. 77–88
- [32] PREIM, Uta ; GLASSER, Sylvia ; PREIM, Bernhard ; FISCHBACH, Frank ; RICKKE, Jens: Computer-aided diagnosis in breast DCE-MRI-Quantification of the heterogeneity of breast lesions. In: *European Journal of Radiology*, 2011
- [33] ROSE, K. ; GUREWITZ, E. ; FOX, G. C.: Vector quantization by deterministic annealing. In: *IEEE Trans. Inf. Theory*, 1992, S. 1249–1257
- [34] RUECKERT, D. ; SONODA, L. I. ; HAYES, C. ; HILL, D. L. G. ; LEACH, M. O. ; HAWKES, D. J.: Nonrigid Registration Using Free-Form Deformations: Application to Breast MR Images. In: *IEEE Trans Med Imaging*, 1999, S. 712–721
- [35] SCHMOLL, Hans-Joachim ; HÖFFKEN, Klaus ; POSSINGER, Kurt: *Kompendium Internistische Onkologie - Herkunft und Entstehung von Tumoren (Äthiologie)*. Springer, 2003. – S. 235–247
- [36] SORENSEN, A. G. ; REIMER, Peter: *Cerebral MR Perfusion Imaging*. Thieme, 2000
- [37] STOUTJESDIJK, Mark J. ; VELTMAN, Jeroen ; HUISMAN, Henkjan ; KARSSEMEIJER, Nico ; BARENTSZ, Jelle O. ; BLICKMAN, Johan. G. ; BOETES, Carla: Automated analysis of contrast enhancement in breast MRI lesions using mean

- shift clustering for ROI selection. In: *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 2007, S. 606–614
- [38] TÖNNIES, Klaus D.: *Grundlagen der Bildverarbeitung*. 1. Pearson Studium, 2005
- [39] TOFTS, Paul S. ; BERKOWITZ, Bruce ; SCHNALL, Mitchell D.: Quantitative Analysis of Dynamic Gd-DTPA Enhancement in Breast Tumors Using a Permeability Model. In: *Magn Reson Med*, 1995, S. 564–568
- [40] VAZIRGIANNIS, Michalis ; HALKIDI, Maria ; GUNOPULOS, Dimitros: *Uncertainty Handling and Quality Assessment in Data Mining*. Springer, 2003
- [41] WAAL, J. C. de ; EIERMANN, W. ; ENGEL, J. ; GAUWERKY, J. ; HÖLZEL, D. ; KESSLER, M. ; MAHL g. ; SITTEK, H. ; SOMMER, H. ; STRIGL, R. ; UNTCH, M.: *Mammakarzinome - Diagnostik*. 8. Zuckschwerdt, 2001. – S. 9–17
- [42] WAGNER, G. ; DUDECK, J. ; GRUNDMANN, E. ; HERMANEK, P: *Organspezifische Tumordokumentation*. 1. Springer, 1995 (Prinzipien und Verschlüsselungsanweisungen für Klinik und Praxis - Mammakrazinom). – S. 30.3–30.48
- [43] WISMÜLLER, A. ; MEYER-BAESE, A. ; LANGE, O. ; REISER, M.F. ; LEINSINGER, G.: Cluster Analysis of Dynamical Cerebral Contrast-Enhanced Perfusioin MRI Time-Series. In: *IEEE Transaction on Medical Imaging*, Vol. 25, 2006, S. 62–73

Selbstständigkeitserklärung

Ich versichere hiermit, dass ich die vorliegende Diplomarbeit „Erprobung, Weiterentwicklung und Vergleich von Clusteringtechniken für die Visuelle Analyse von Tumorherden“ selbstständig und nur unter Verwendung der angegebenen Quellen und Hilfsmittel angefertigt, sowie alle Zitate entsprechend kenntlich gemacht habe.

Magdeburg, den 16.11.2011
Sandra Podlech