

**Arbeitskreis Medizinischer
Ethik-Kommissionen**

in der Bundesrepublik Deutschland e.V.

Entwicklung von Software und Algorithmen
zur
Erstellung und Analyse von Bilddatensätzen

Christiane Kuhl

Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie
Universitätsklinikum Aachen, RWTH

- Software zur Analyse von Bilddatensätzen
- Software zur Erzeugung von Bilddatensätzen

- Software zur Analyse von Bilddatensätzen
- Software zur Erzeugung von Bilddatensätzen

“Images are more than pictures – they are data”

This copy is for personal use only. To order printed copies, contact reprints@rsna.org

Radiology

Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data¹

Robert J. Gillies, PhD
Paul E. Kinahan, PhD
Hedvig Hricak, MD, PhD, Dr(hc)

In the past decade, the field of medical image analysis has grown exponentially, with an increased number of pattern recognition tools and an increase in data set sizes. These advances have facilitated the development of processes for

ORIGINAL RESEARCH ■ SPECIAL REPORT

Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data. Radiology. 2016 Feb;278(2):563-77

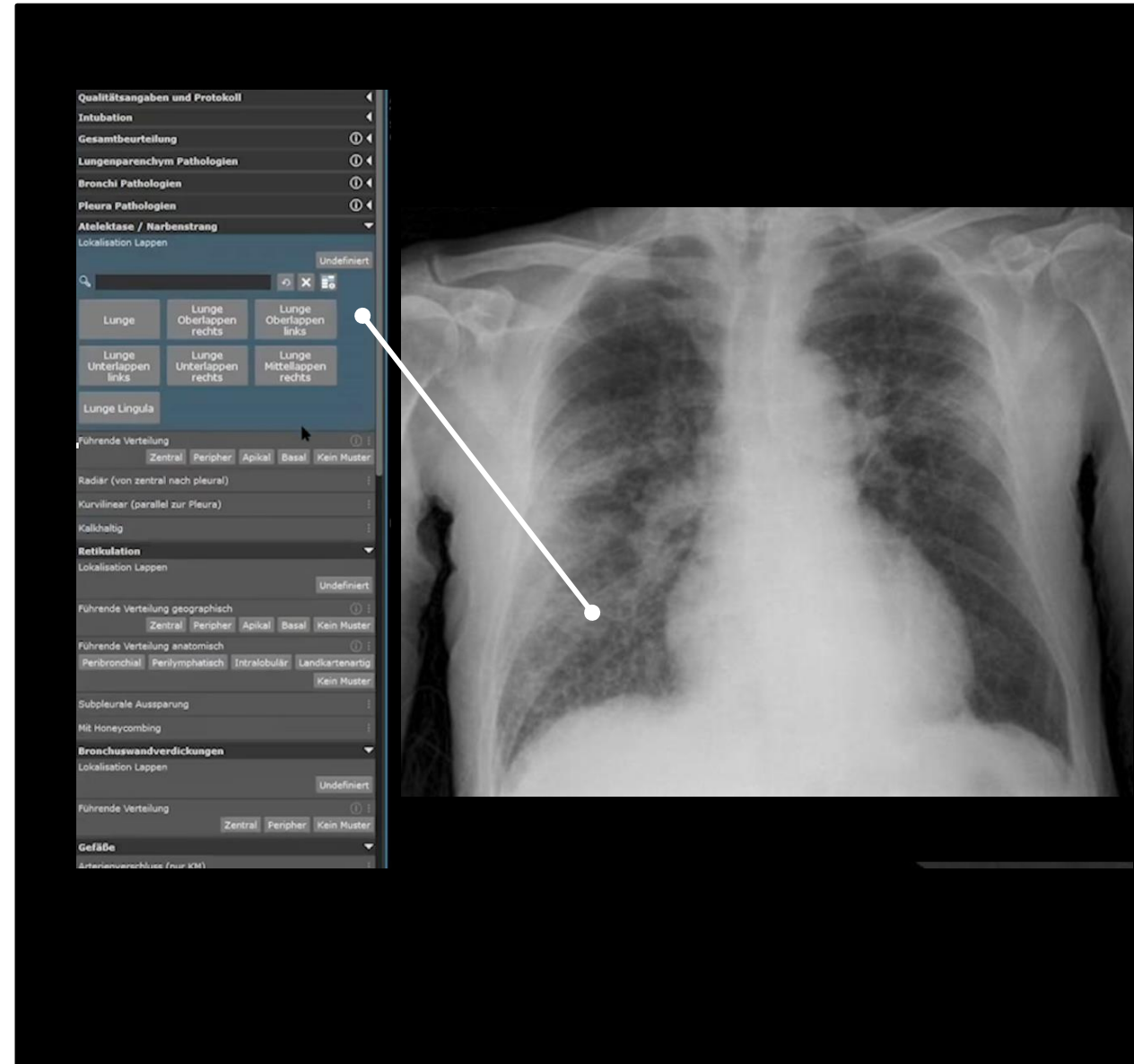
“Images are more than pictures – they are data”

- Radiologische Aufnahmen liefern quantitative Informationen über **Erkrankung** und **Erkrankte**
- Diese Daten müssen für systematische flächendeckende *nutzbar* gemacht und vernetzt werden



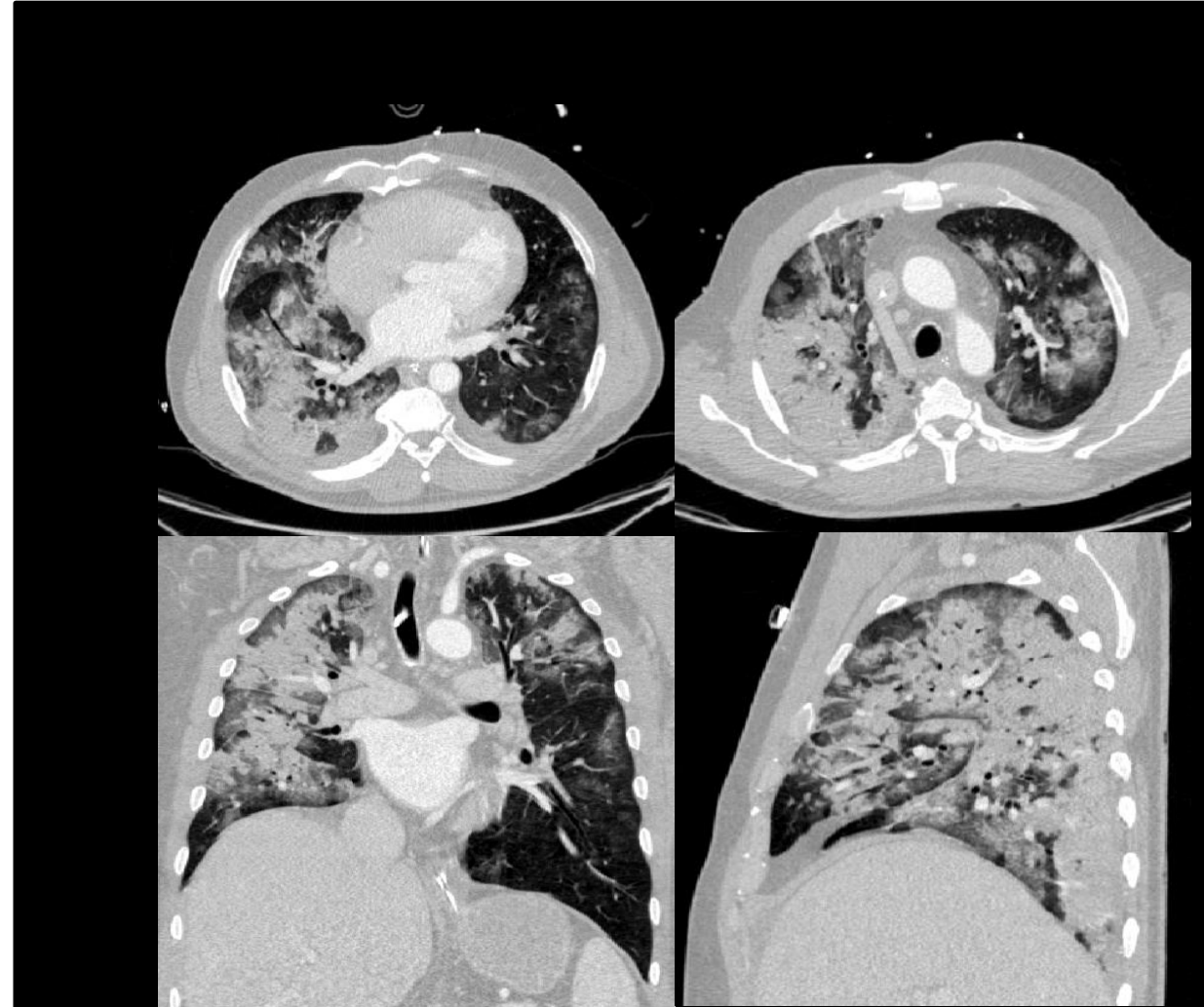
“Images are more than pictures – they are data” (*aber nicht von selbst...*)

- “Nutzbarmachung” von medizinischen Bilddaten zur Entwicklung von Algorithmen nur mit strukturierter Befund-Erhebung möglich:
- Markierung und Bewertung der Pathologie muss am und im Bild erfolgen
- → RACOON-REPORTING: homogene, standardisierte, hochstrukturierte Datenerhebung:
 - > 20.000 CT-Datensätze,
 - Thorax, Abdomen, Hirn, Gefäßen,
 - Erwachsene und Kinder



“Images are more than pictures – they are data”

- Radiologische Aufnahmen liefern quantitative Informationen über Erkrankung und Erkrankte
- Diese Daten müssen für systematische flächendeckende Analysen *nutzbar* gemacht und vernetzt werden
- “Imaging Biomarker”: Aus Bildgebung ableitbare quantitative Parameter, die über die klinische Bewertung einer Erkrankung hinausgehende **prädiktive und prognostische** Informationen liefern, die für die **Risiko-Stratifizierung und Behandlungs-Steuerung** hilfreich sind



26.03.2020: Gründung des Nationalen Netzwerkes Universitätsmedizin

NaFoUniMed → NUM



Datengetriebene Wissenschaft in der Radiologie braucht effektive Vernetzung



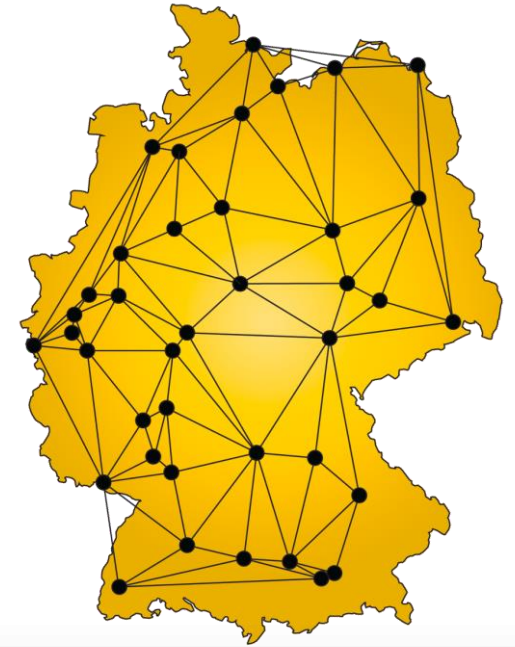
RACOON
Die Radiologie Kooperation im NUM

Nationale Radiologische Forschungsplattform zu COVID-19

- Infrastruktur-Netzwerk **aller universitären Radiologien** deutschlandweit aufgebaut
 - **Kooperative** Datensammlung von Bildgebung und klinischen Daten
 - Standardisierte strukturierte Befundung / Kuratierung / Annotation
- Weltweit erstmalig einheitliches, landesweites **Forschungs- und Entwicklungs-Ökosystem** erstellt
- **Nachhaltige Struktur** als Beitrag zur Pandemic Preparedness und zur kooperativen Forschung an Bildgebungsthemen innerhalb der NUM



**UNIKLINIK
RWTHAACHEN**
Department of Diagnostic and
Interventional Radiology



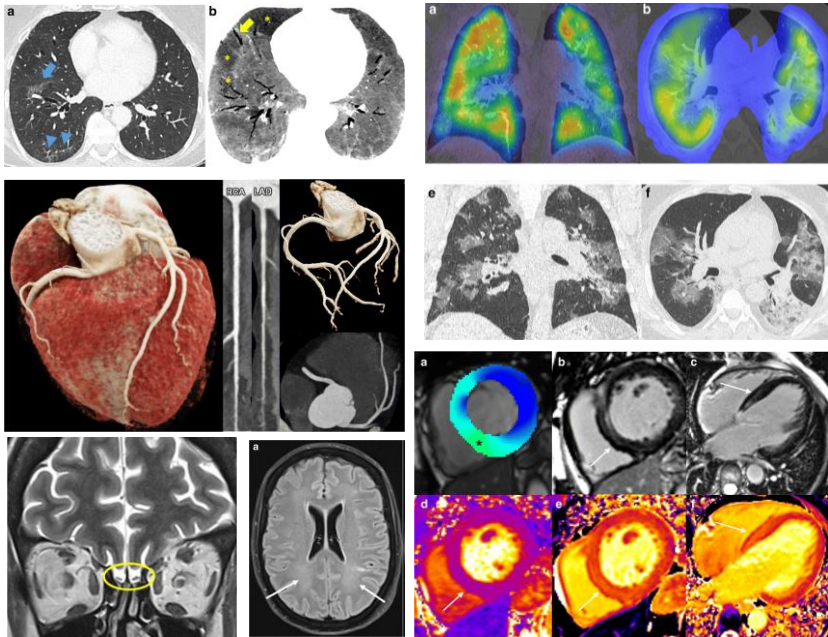
Datengetriebene Wissenschaft in der Radiologie braucht effektive Vernetzung



RACOON COMBINE

Die Radiologie Kooperation im NUM

Comprehensive imaging biomarker development and translation
for prognostication and prediction in COVID-19 patients



Erster wissenschaftlicher Anwendungsfall: Etablierung einer „Imaging Biomarker Pipeline“

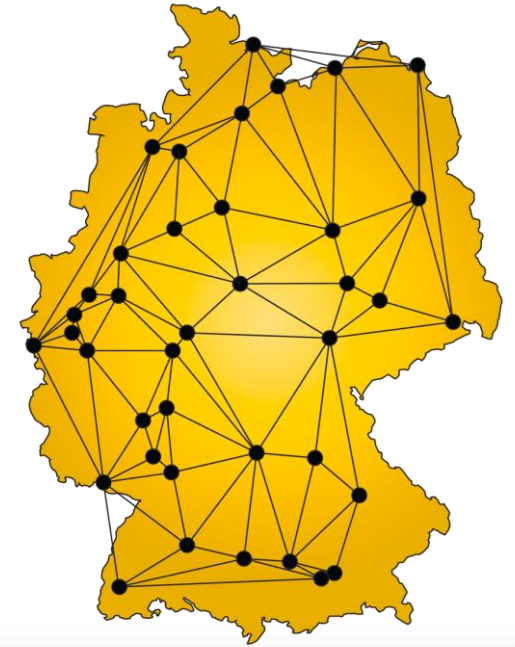
Etablierung, Validierung und Dissemination von
allgemeinen und COVID-19-spezifischen
Imaging Biomarker zur Risiko-Stratifizierung,
Behandlungsplanung- und Steuerung

Sprecher:

C. Kuhl, M. Makowski, K. Nikolaou

**UNIKLINIK
RWTHAACHEN**

Department of Diagnostic and
Interventional Radiology



ukb universitäts
klinikumbonn

IRI
Klinikum rechts der Isar
Technische Universität München

Uniklinikum
Würzburg **UK**

**UNIVERSITÄT
BIELEFELD**



Universitätsklinikum Essen

**UNIKLINIK
RWTH AACHEN**
Universitätsklinikum
des Saarlandes

Department of Diagnostic and
Interventional Radiology



UMM
UNIVERSITÄTSMEDIZIN
MANNHEIM

UKR
Universitätsklinikum
Regensburg

Universitätsklinikum
Erlangen

CHARITÉ
UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN

**UNIVERSITÄTS
KLINIKUM FRANKFURT**
GOETHE-UNIVERSITÄT

UK RUB UNIVERSITÄTSKLINIKUM DER
RUHR-UNIVERSITÄT BOCHUM

UKGM
UNIVERSITÄTSKLINIKUM
GIESSEN UND MARBURG

Universitätsklinikum
Carl Gustav Carus
DIE DRESDNER.

Universitätsmedizin
Rostock

**UK
SH** UNIVERSITÄTSKLINIKUM
Schleswig-Holstein

U UNIVERSITÄTS
KLINIKUM
ulm

**UNIKLINIK
RWTH AACHEN**



UNIVERSITÄTSMEDIZIN
GÖTTINGEN **UMG**

**UNIVERSITÄTS
KLINIKUM
jena**

UKH
Universitätsklinikum
Halle (Saale)

**UNIKLINIK
KÖLN**

LMU KLINIKUM
München

IGU UNIVERSITÄTSMEDIZIN.
MAINZ

UKD Universitätsklinikum
Düsseldorf

Universitätsklinikum
Tübingen

UKM
Universitätsklinikum
Münster

UKE
HAMBURG

**KLINIKUM
OLDENBURG**
Universitätsmedizin
Oldenburg

MHH
Medizinische Hochschule
Hannover

Universitätsklinikum
Leipzig
Anstalt öffentlichen Rechts

KLINIKUM AUGSBURG

dkfz. DEUTSCHES
KREBSFORSCHUNGSZENTRUM
IN DER HELMHOLTZ-GEMEINSCHAFT

RACoon
Die Radiologie
Kooperation
im NUM

ImFusion

**Fraunhofer
MEVIS**

**mint
medical**

Universitätsmedizin Essen
Institut für KI in der Medizin (IKIM)

TECHNISCHE
UNIVERSITÄT
DARMSTADT

netzwerk
universitäts
medizin

GEFÖRDERT VOM
Bundesministerium
für Bildung
und Forschung

RACoon COMBINE: Erster wissenschaftlicher Anwendungsfall von RACoon

Systematische Etablierung & Translation von Imaging Biomarkern

zur Quantifizierung der Erkrankung („disease burden“)

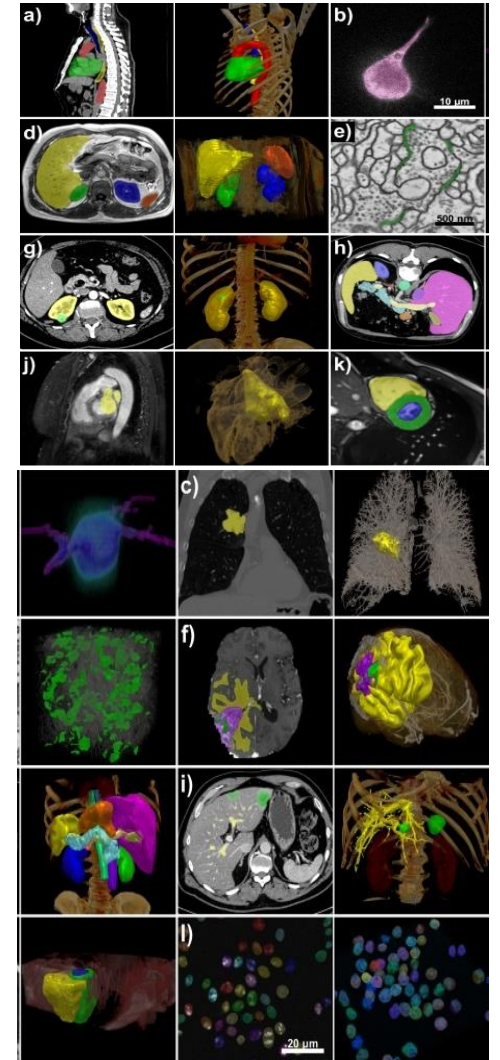
z.B. von COVID-19-Manifestationen in verschiedenen Organsystemen:

- Lunge, ZNS, kardio-reno-vaskuläres System, hepatobiliäres System, ...

Für die Risiko-Profilierung der/des individuellen Erkrankten:

Prognose-relevante Biomarker der individuellen Konstitution des Patienten

- Quantitatives Kardiovaskuläres Risiko-Profil
- Pulmonales Risiko-Profil
- Körperliche Konstitution: Quantitative Adipositas / Body Mass / Frailty / biological age
- Abdominelle Vorerkrankungen
- ZNS-Vorerkrankungen



Kardiovaskuläre Gesundheit

Koronar-/Aortenalk
Epicardial Adipose Tissue
Gefäßdurchmesser
PAH-Indices

Biological Age

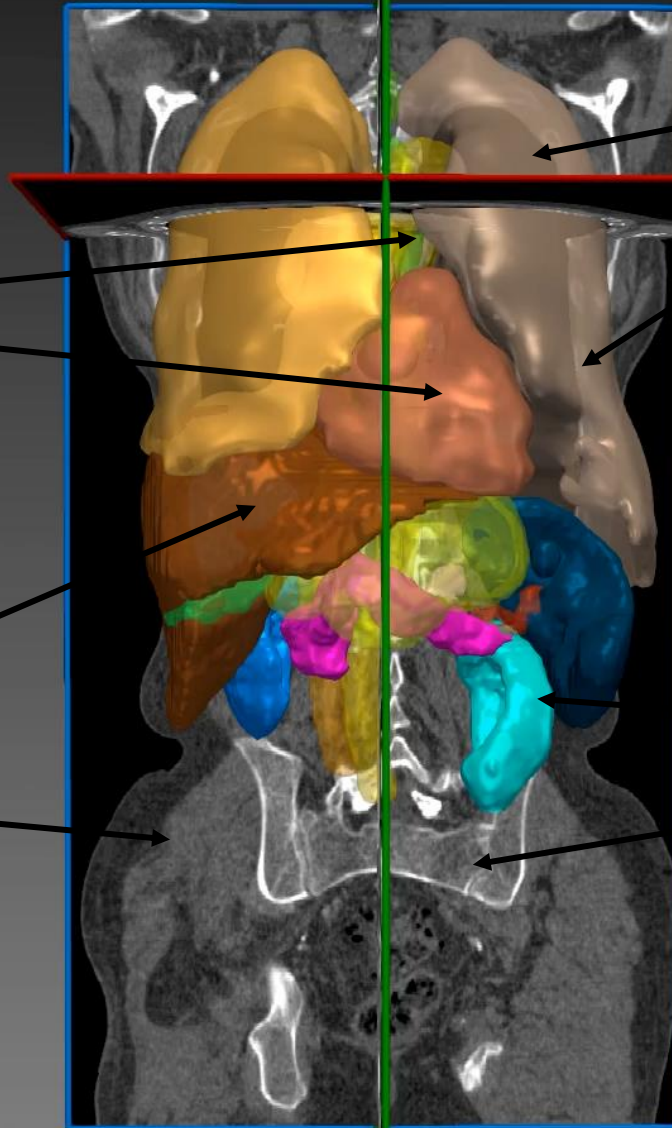
Organgesundheit
Sarkopenie
Body Composition
Komorbidom

Post-/Long Covid

COVID-Sequelae
Myokardiale Beteiligung
Neurologische Folgen

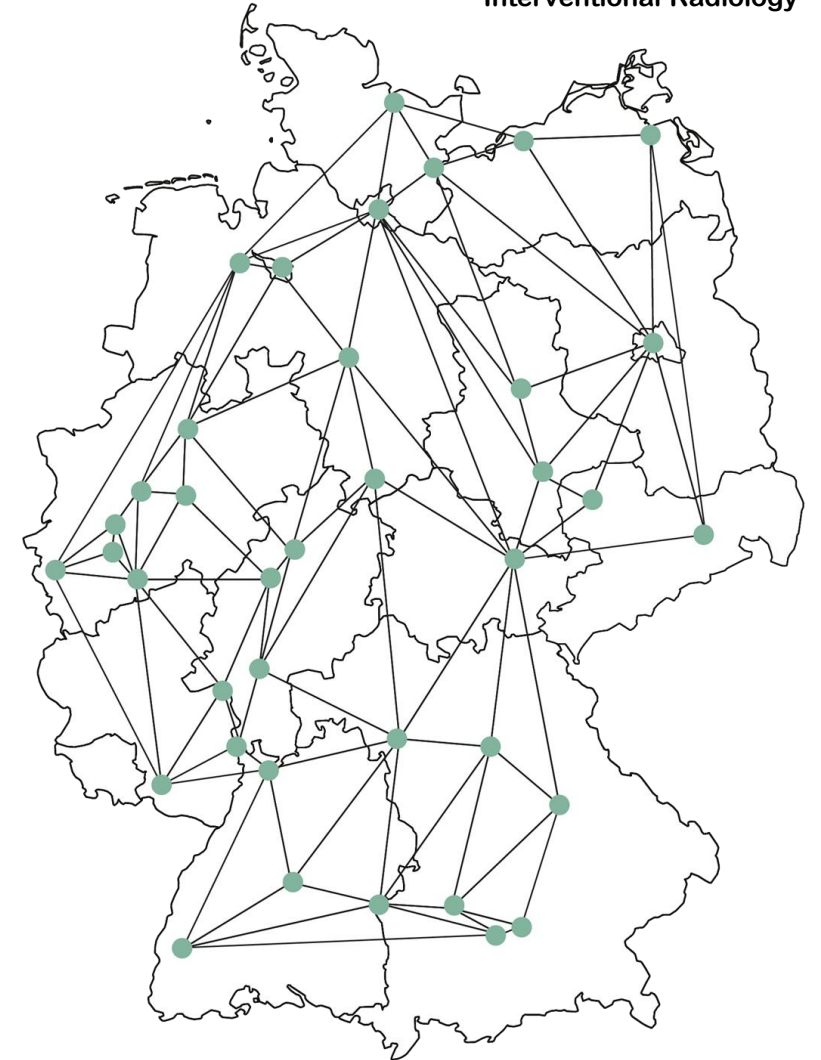
“Frailty” / Biological Age

Knochenstruktur/-dichte
Hirnkortexmorphologie
Kortexdicke

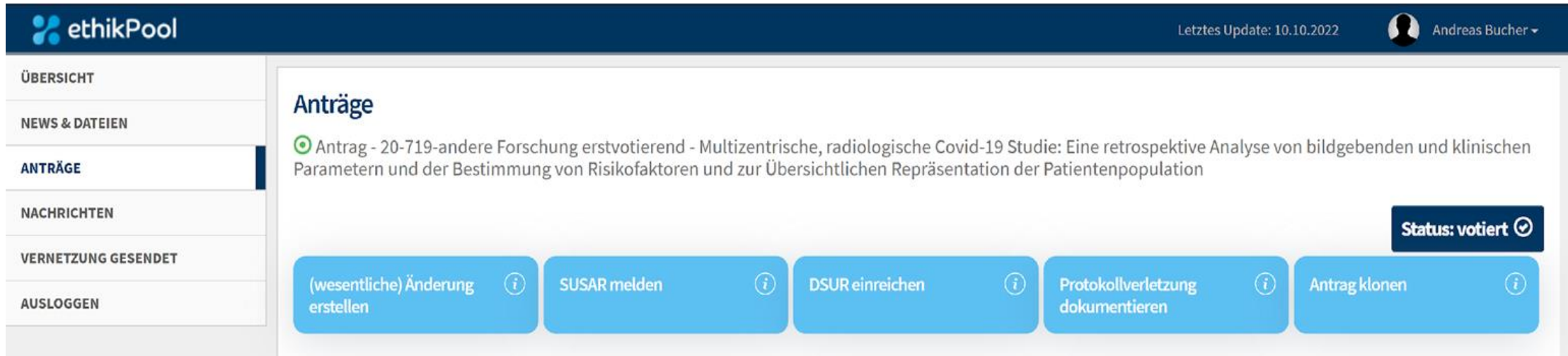


Datengetriebene Wissenschaft in der Radiologie braucht effektive Vernetzung

- Die Beantwortung der Fragen datengetriebener Forschung benötigt große, repräsentative Kohorten
- Im RACOON: Umfassende Erhebung unter Beteiligung aller Zentren möglich
- Koordinativer Aufwand, alle Zentren in Ethik und Datenschutz abzustimmen enorm



Ethikvoten für deutschlandweiten Forschungsvorhaben

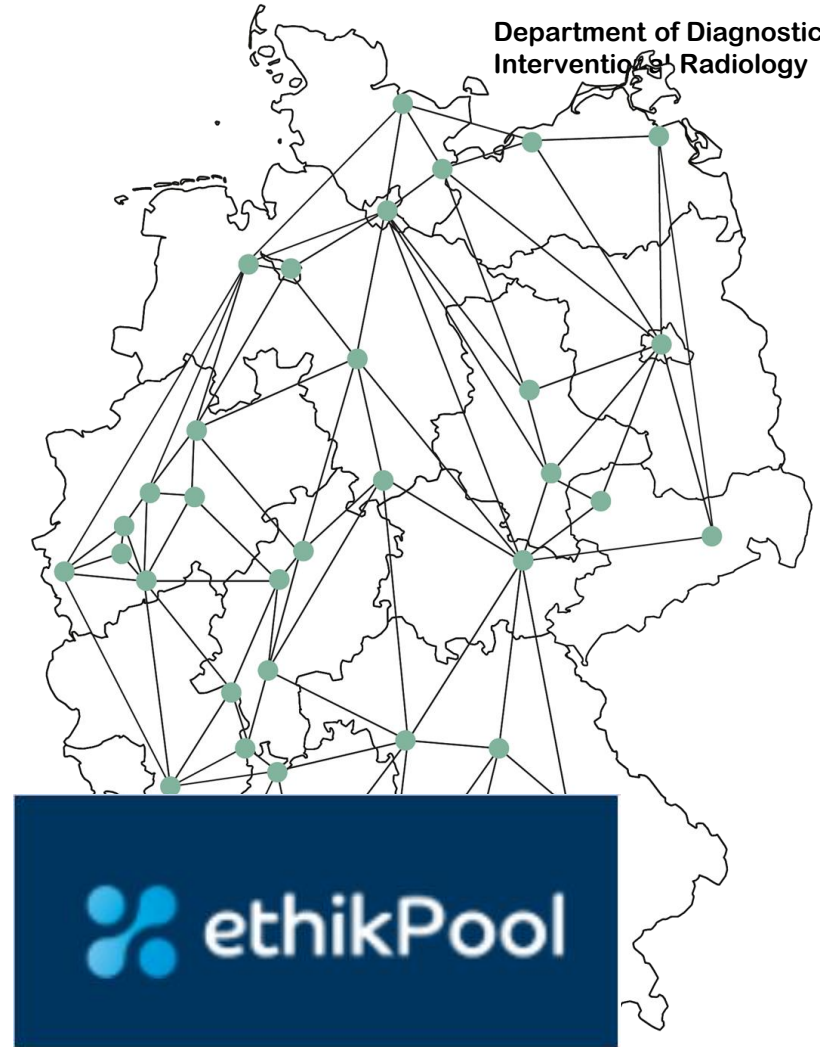


The screenshot shows the 'ethikPool' web interface. The top navigation bar includes the logo, the text 'ethikPool', the last update date 'Letztes Update: 10.10.2022', and the user profile 'Andreas Bucher'. A left sidebar contains menu items: ÜBERSICHT, NEWS & DATEIEN, ANTRÄGE (highlighted), NACHRICHTEN, VERNETZUNG GESENDET, and AUSLOGGEN. The main content area is titled 'Anträge' and displays a proposal with a green status icon. The proposal title is 'Antrag - 20-719-andere Forschung erstvotierend - Multizentrische, radiologische Covid-19 Studie: Eine retrospektive Analyse von bildgebenden und klinischen Parametern und der Bestimmung von Risikofaktoren und zur Übersichtlichen Repräsentation der Patientenpopulation'. A dark blue button indicates the status 'Status: votiert'. Below the proposal are five light blue action buttons: '(wesentliche) Änderung erstellen', 'SUSAR melden', 'DSUR einreichen', 'Protokollverletzung dokumentieren', and 'Antrag klonen', each with an information icon.

- Erstvotum 04/2020 am Koordinationsstandort UKF über **Ethik Pool** (Absprache Professor Dr. Sebastian Harder, Dr. Johannes Hätscher)
- Zweitvoten/Übernahme Erstvotum an allen weiteren 35 Standorten “zu Fuß” erfolgreich durchgeführt
- Änderungen im Rahmen des Zweitvotums an 4 Standorten benötigt
- Jeweils Verschicken an die Zentren und Einreichen zur Kenntnis

Fazit Ethik

- Koordinierung der Ethikzentren erfolgreich
 - Überwindbare Zusatzforderungen einzelner Ethikzentren mittels Ergänzungen (n=4)
 - Vernetzen der Ethikvoten über Ethik-Pool stand noch nicht zur Verfügung
- **Koordination durch Vernetzung im Ethik-Pool ist ein sehr nützliches Werkzeug für kommende Projekte im RACOON (z.B. RACOON-COMBINE)**



Wie geht es weiter, wenn wir erfolgreich sind?

- Regulatorische Auflagen zur klinischen Nutzung der innerhalb von RACOON COMBINE etablierten “Quantitativen Imaging Biomarker” zur Prognostizierung von Patienten oder zur Behandlungsplanung und -steuerung sind ungeklärt

- Software zur Analyse von Bilddatensätzen
- Software zur Erzeugung von Bilddatensätzen

Sonderfall Kernspintomographie

Ein Kernspintomograph ist eine notwendige Voraussetzung
für kernspintomographische Diagnostik ...



Sonderfall Kernspintomographie

Ein Kernspintomograph ist eine notwendige Voraussetzung
für kernspintomographische Diagnostik ...



... aber keine hinreichende!

Es ist nicht das Klavier,
das die Musik spielt!

Ein Kernspintomograph ist eine notwendige Voraussetzung
für kernspintomographische Diagnostik ...

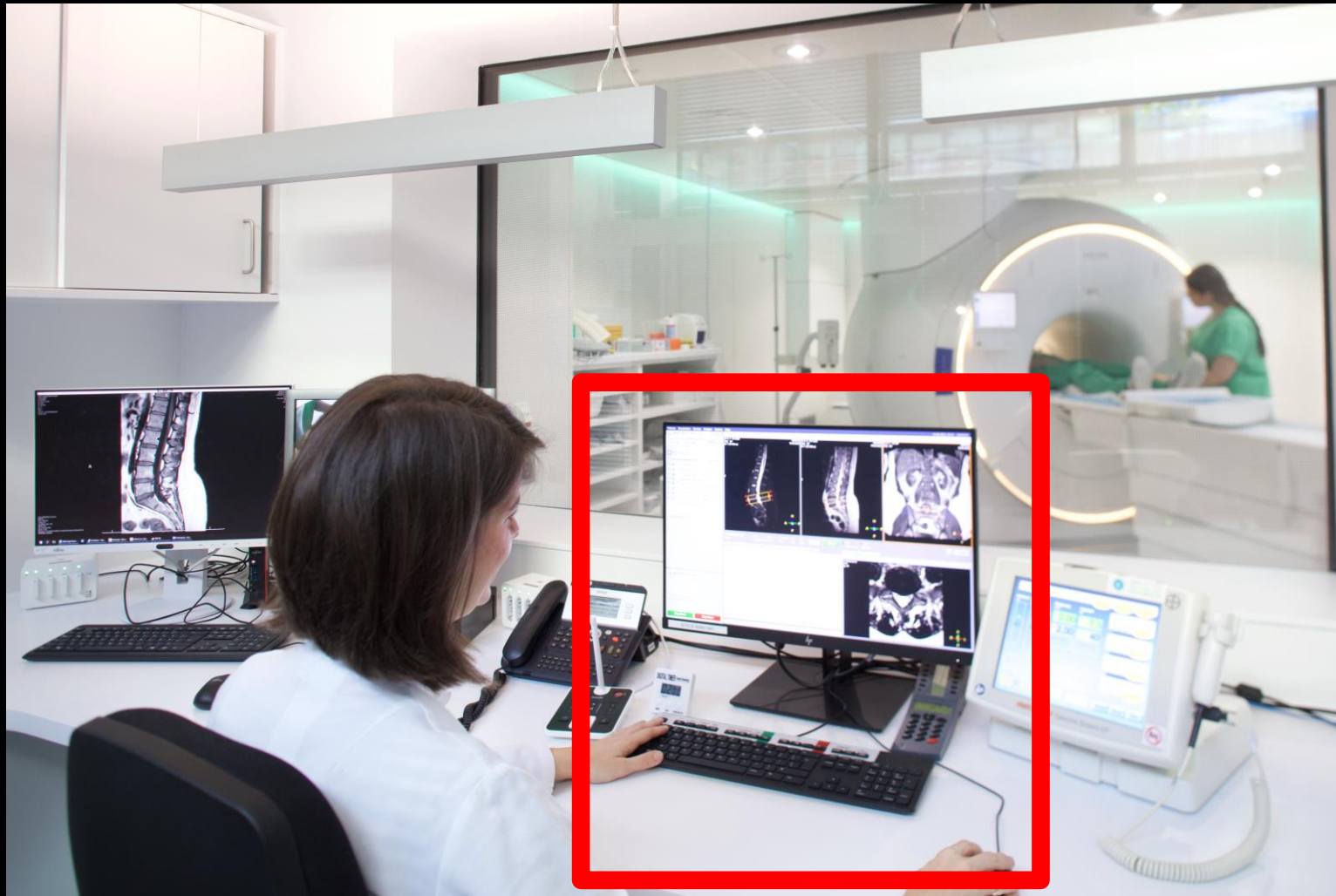


... aber keine hinreichende!

Es ist nicht das Klavier,
das die Musik spielt!

Sonderfall Kernspintomographie:

Individuelle Anpassung der Datenakquisition (“Pulssequenz”) an jeden einzelnen Patienten



Sonderfall Kernspintomographie:

Für jede einzelne Pulssequenz müssen bzw. können ca. 100 unterschiedliche technische Parameter festgelegt werden.

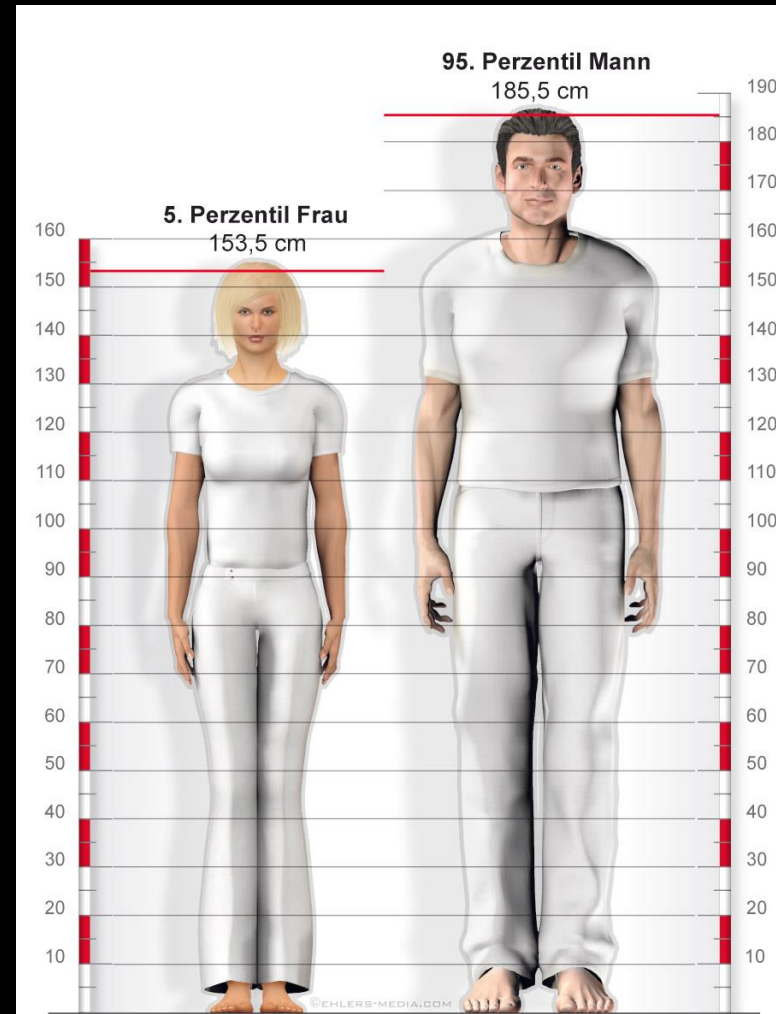
The image displays a collage of MRI software interface screenshots, illustrating the complexity of parameter configuration for different pulse sequences. The screenshots are arranged in a grid-like fashion, showing various settings for sequences like DWI_3b, NCI-dyn Syn2, and NCI-dyn Syn2.

Key parameters visible across the screenshots include:

- Sequence Name:** DWI_3b, NCI-dyn Syn2
- Voxel Size:** 2.68 x 2.73 x 3.00 mm
- Rel. SNR:** 0.98
- TE:** 90 ms
- TR:** 3877 ms
- Contrast:** MS, FFE, no
- Motion:** no
- Dyn/Ang:** individual, user defined
- Postproc:** no
- Offc/Ang:** no
- Coils:** 1
- Conflicts:** no
- Stacks:** 1
- Smart Select:** checked
- Imaging:** Total scan duration, Rel. SNR, Act. TR/TE (ms), Dyn. scan time, Time to k0, ACQ voxel MPS (mm), REC voxel MPS (mm), Scan percentage (%), Packages, Min. slice gap (mm), Act. WFS (pix) / BW (Hz), Min. WFS (pix) / Max. BW (...), Local torso SAR, Whole body SAR / level, SED, Max B1+rms, PNS / level, dB/dt, Sound Pressure Level (dB)
- Contrast enhancement:** no
- Quantitative flow:** no
- Manual start:** no
- Dynamic study:** individual
- dyn scans:** 5
- dyn scan times:** user defined
- dummy scans:** 0
- immediate subtraction:** no
- fast next scan:** no
- synch. ext. device:** no
- prospect. motion corr.:** yes
- keyhole:** no
- Arterial Spin labeling:** no
- Preparation phases:** full
- Interactive FOV:** no
- Quick Survey:** default
- B0 field map:** no
- B1 field map:** no
- MIP/MPR:** no
- SWIp:** no
- Images:** no
- Autoview image:** M
- Calculated images:** no
- Reference tissue:** Breast
- Recon compression:** No
- Recon window contrast:** soft
- Reconstruction mode:** real time
- Save raw data:** yes
- Hardcopy protocol:** no
- Image filter:** system default
- Uniformity correction:** no
- Geometry correction:** default

Sonderfall Kernspintomographie:

Individuelle Anpassung der Datenakquisition ("Pulssequenz") an jeden einzelnen Patienten

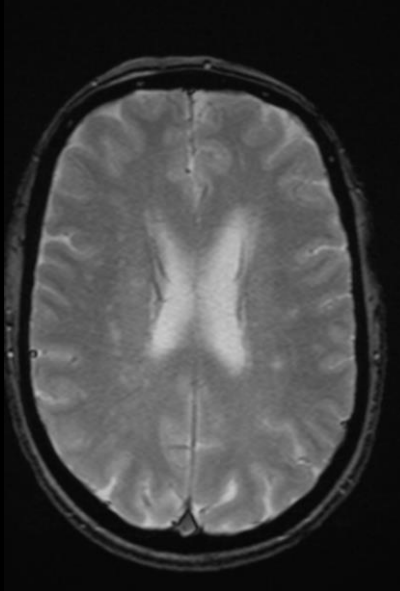


Sonderfall Kernspintomographie:

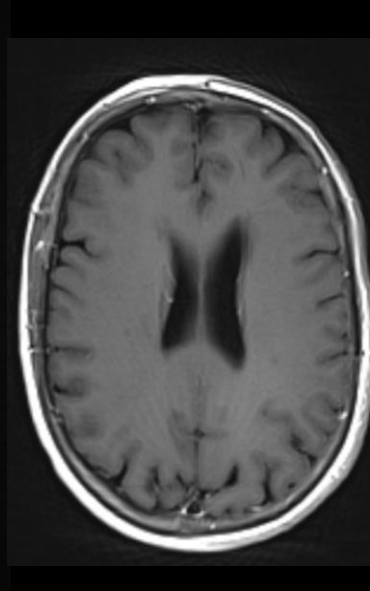
Individuelle Anpassung der Datenakquisition („Pulssequenz“) an die spezifische klinische Fragestellung bei jedem einzelnen Patienten

Eine MRT-Untersuchung besteht aus vielen verschiedenen „Pulssequenzen“:

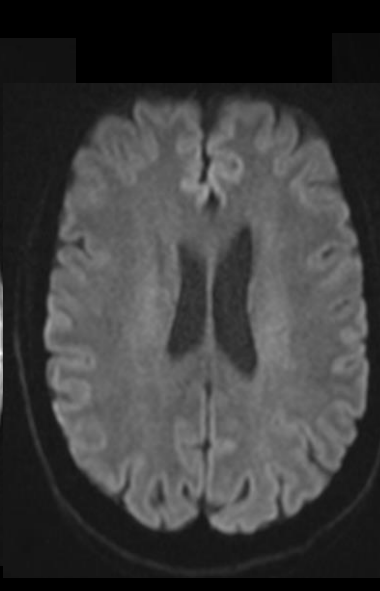
Pulssequenz:
Fluid Attenuated
Inversion Recovery
Sequenz, axial



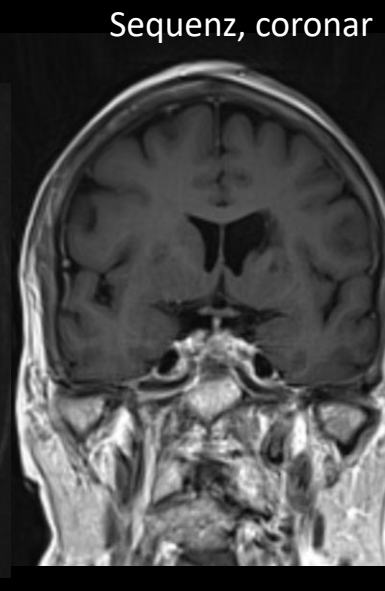
Pulssequenz:
T2* gewichtete
Gradienten-Echo-
Sequenz, axial



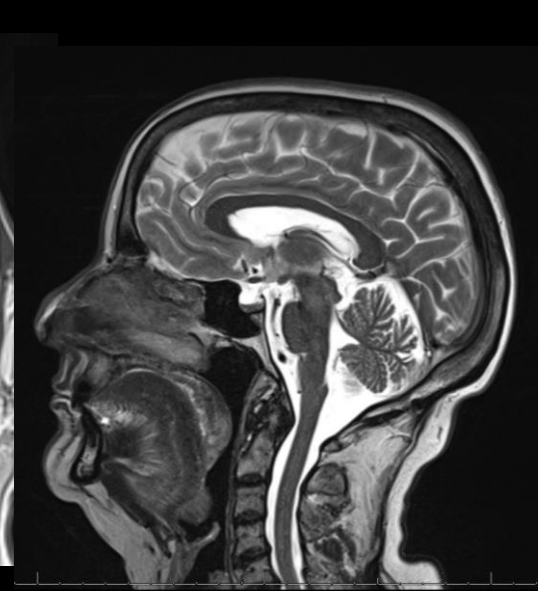
Pulssequenz:
T1 gewichtete
Turbo Spin Echo
Sequenz, axial



Pulssequenz:
Diffusions-gewichtete
Spin Echo- Echo Planar
Sequenz, axial



Pulssequenz:
Kontrast-verstärkte
T1-gewichtete
Turbo-Spin Echo-
Sequenz, coronar



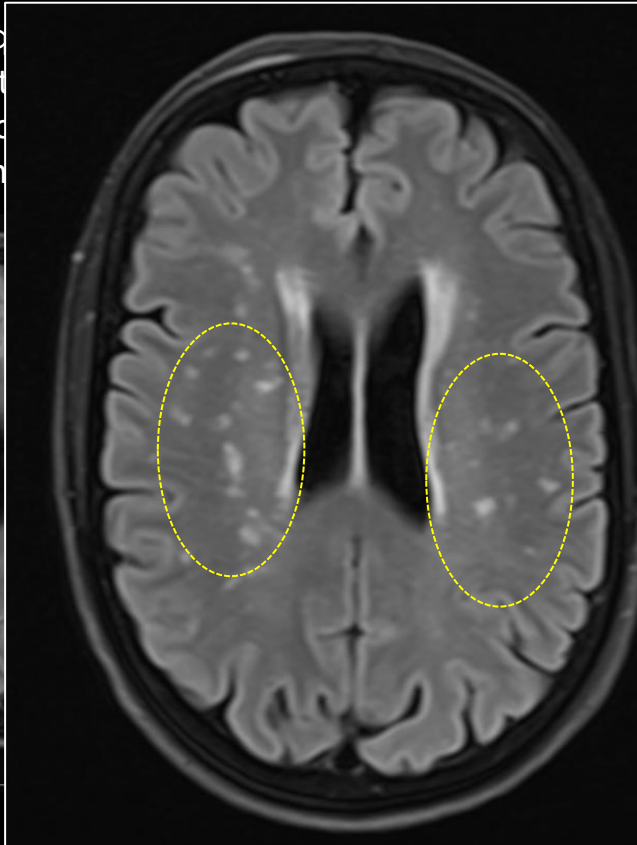
Pulssequenz:
T2-gewichtete
Turbo-Spin Echo-
Sequenz, sagittal

Sonderfall Kernspintomographie:

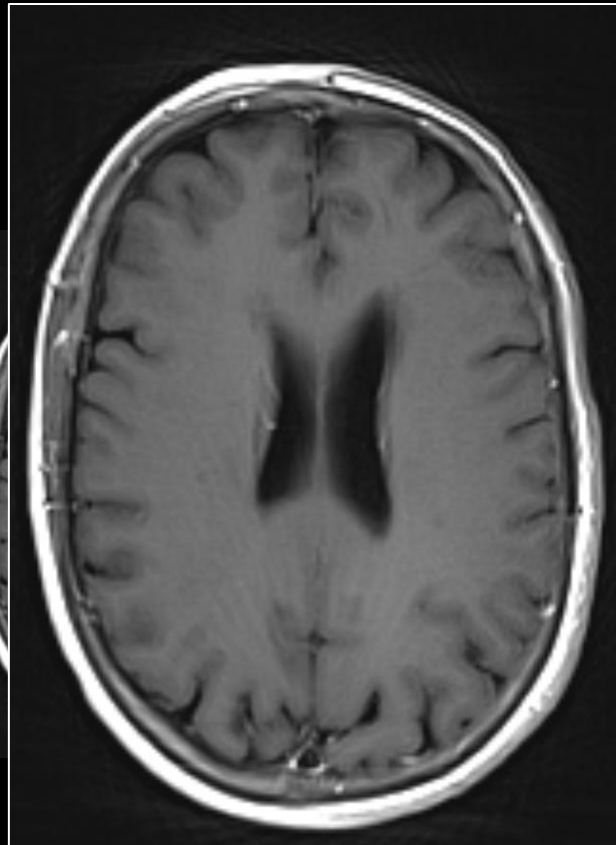
Individuelle Anpassung der Datenakquisition ("Pulssequenz") an die spezifische klinische Fragestellung bei jedem einzelnen Patienten

Bestimmte Diagnosen sind nur anhand bestimmter Pulssequenzen überhaupt zu stellen!

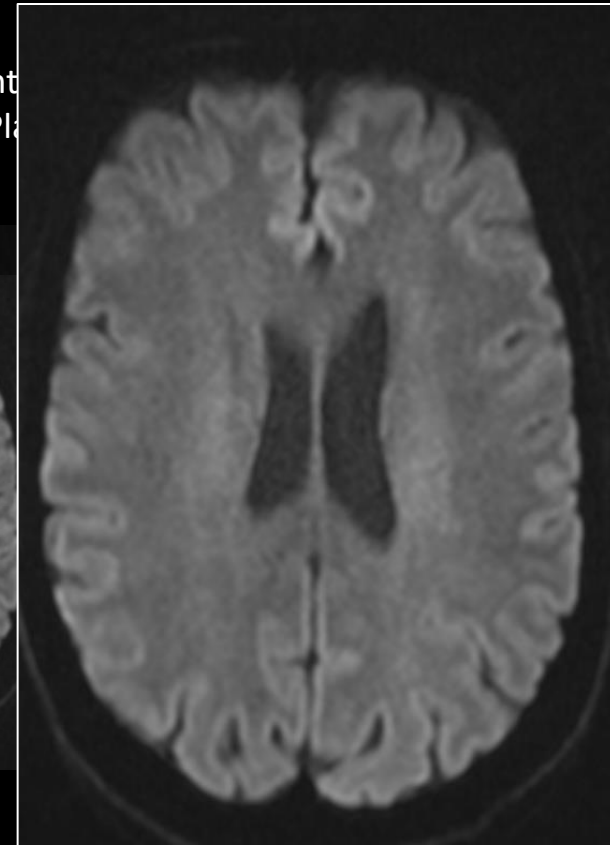
Pulssequenz:
Fluid Attenuated
Inversion
Sequenz



icht
o Pl



Pulssequenz:
T2-gewichtete
Turbo-Spin Echo-
sequenz, sagittal



Sonderfall Kernspintomographie:

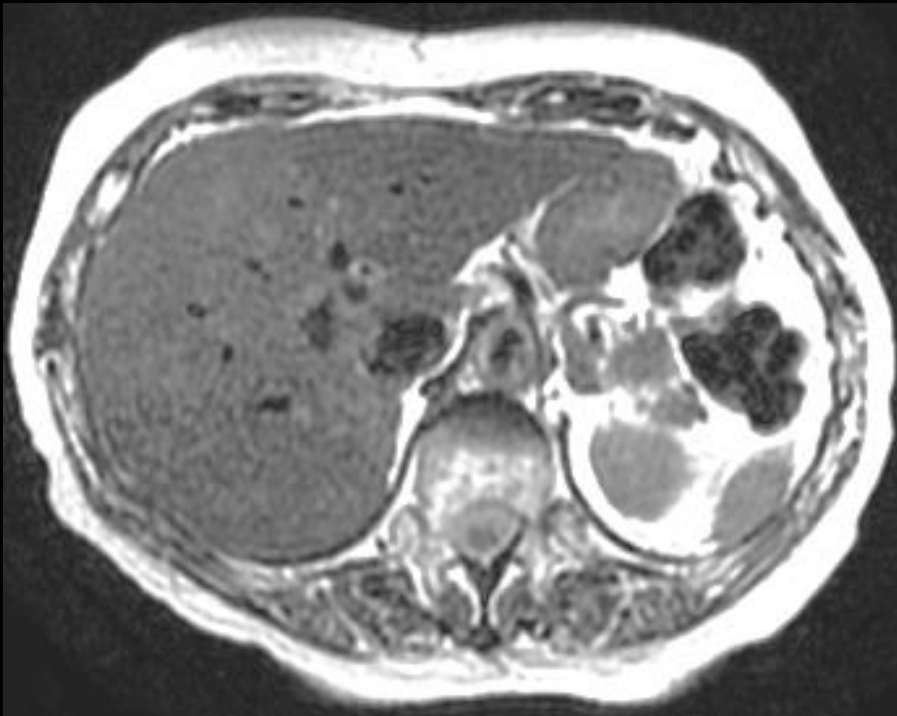
Ein großer Teil der klinischen Forschung in der MRT zielt auf die Erzeugung „neuer“ Schemata zur Puls-Abfolge (Pulssequenz) in der MRT, um

- Neue Bild-Kontraste zu erzeugen
... und dadurch vielleicht Erkrankungen sichtbar zu machen, die wir bislang nicht sehen können.
- Die räumliche Auflösung vorhandener Sequenzen zu verbessern
... und dadurch feinere Details darstellen zu können, also z.B. kleinere Tumore.
- Die zeitliche Auflösung vorhandener Sequenzen zu verbessern
... und dadurch z.B. dynamisch zu untersuchen, um Perfusionsunterschiede von Tumoren zu erfassen.
... oder um dadurch Bildgebung für Kleinkinder ohne Narkose zu ermöglichen.

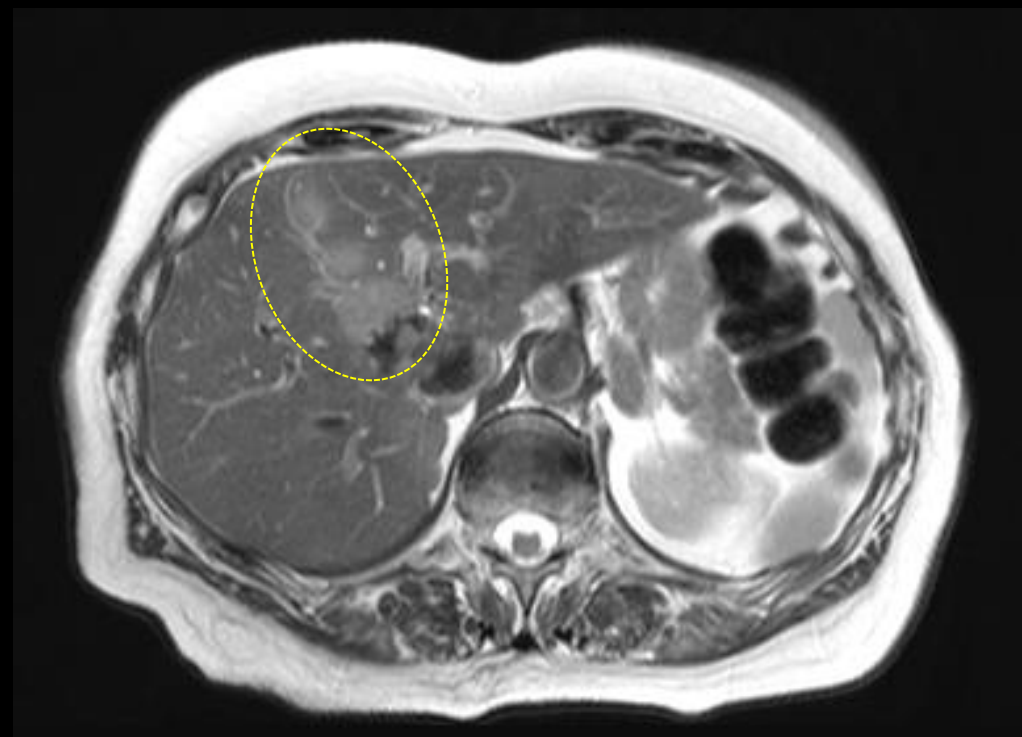
Sonderfall Kernspintomographie: Wissenschaftliches Arbeiten

Änderung der Pulssequenzen zur Erzeugung neuer Bildkontraste /
Verbesserung der räumlichen/zeitlichen Auflösung / Verbesserung der Bildqualität

45-jähriger Patient
mit Lebermetastasen eines CRC
-- auswärts durchgeführte MRT, Standard-Pulssequenz
2 Jahre junges MR-System



Derselbe Patient
mit Lebermetastasen eines CRC
-- neue Pulssequenz
18 Jahre altes MR-System



Sonderfall Kernspintomographie: Wissenschaftliches Arbeiten

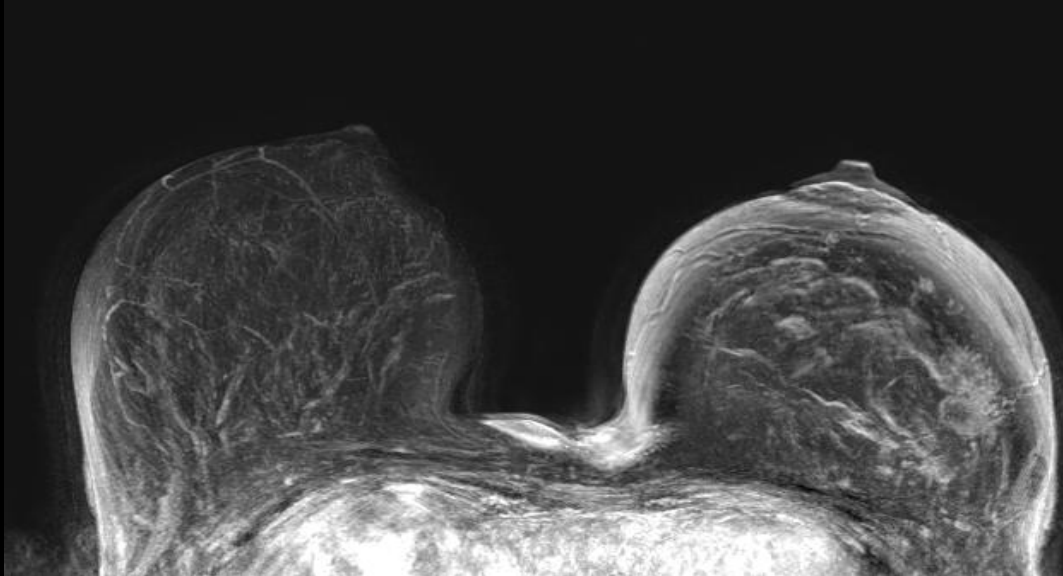
Änderung der Pulssequenzen zur Erzeugung neuer Bildkontraste /
Verbesserung der räumlichen/zeitlichen Auflösung / Verbesserung der Bildqualität

65-jährige Patientin

Histologisch gesichertes Mammakarzinom links

-- auswärts durchgeführte MRT

2 Jahre junges MR-System

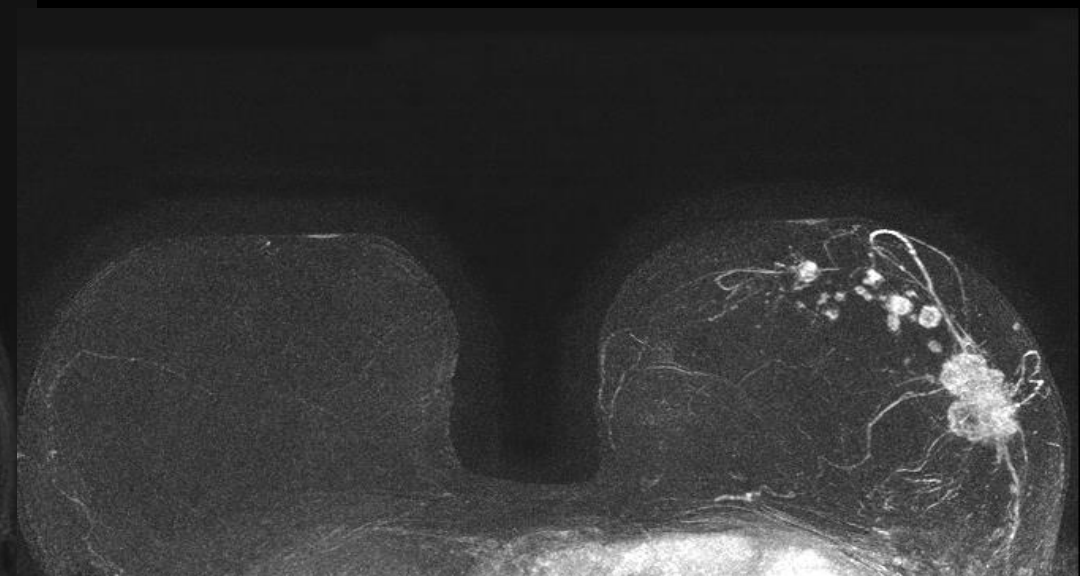


Dieselbe Patientin

Histologisch gesichertes Mammakarzinom links

-- neue Pulssequenz

18 Jahre altes MR-System



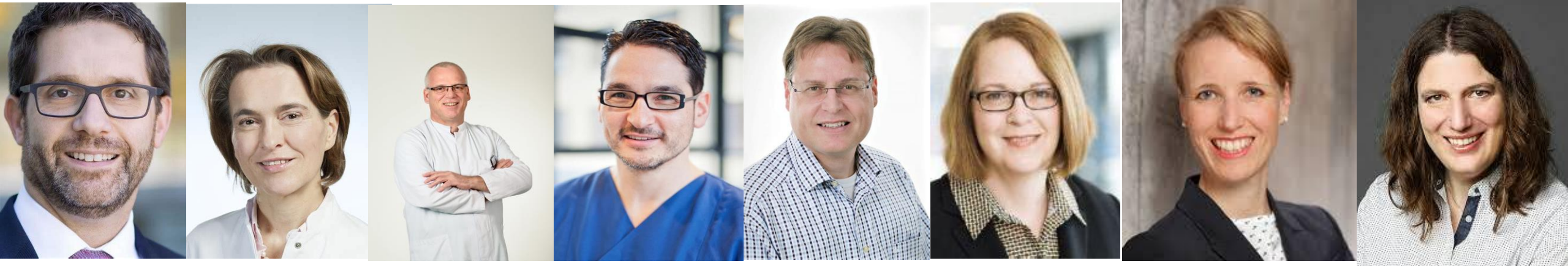
- Individuelle Änderungen der „Puls-Sequenzen“ durch den Anwender zur Aufnahme von MR-Tomographien bewegen sich stets innerhalb der CE-geprüften „Grundsätzlichen Anforderungen“ der Betriebssicherheit der MR-Tomographen
- Das gilt genauso für neue Pulssequenzen.
- Aber: Wissenschaftliche Untersuchungen zur Entwicklung und Ermittlung der grundsätzlichen Eignung neuer Pulssequenzen für die Diagnostik werden aktuell häufig nach Art. 82 eingestuft – und damit mit hohen Hürden belegt– ohne erkennbaren Sachgrund:
- Keine Möglichkeit der Schädigung von Patienten:
 - Weder durch die Untersuchung selbst
 - Noch durch die erhobenen Aufnahmen, da diese nicht zur Diagnostik herangezogen werden.
- Einstufung nach BO (Berufsordnung für Ärzte) aus unserer Sicht angemessen

- Fällt man bei zum Zwecke des wissenschaftlichen Erkenntnisgewinns durchgeführte klinischen Studien immer automatisch unter die „sonstigen Studien“*, solange die grundsätzlichen Anforderungen des Gerätes unberührt bleiben ?

*d.h.: MDR Art. 82 mit daraus folgender Anzeigepflicht bei BfArM, Zustimmung bei Ethik-K, Versicherungspflicht & kostspieliger GCP-Umsetzung)

- Vorschlag:
 - Anerkennung von „Research-Only“ Studien gemäß Berufsordnung für Ärzte (BO); dazu gehören auch Studien an menschlichen Probanden ohne direkte Aus- oder Rückwirkung auf die Prüfungsteilnehmer

MDR Kommission der Fachgesellschaften für Med. Bildgebung und Bildgebungsphysik



Prof. Konstantin Nikolaou, Mitglied des Vorstands der DRG

Prof. Christiane Kuhl, Vertreterin der KLR

Prof. Ansgar Berlis, Vertreter der DGNR

Prof. Markus Katoh, Vertreter der DeGIR

Prof. Mark Ladd, Vertreter der DGMP

PD Dr. Brigitte Gückel, Wiss. Studienmanagement, Radiologie Tübingen

Prof. Dr. Wibke Uller, Vertreterin der GPR

Prof. Dr. Diane Renz, Vertreterin der GPR