Aus der Klinik und Poliklinik für Radiologie der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Jens Ricke

Wissenschaftliche Evaluation des klinischen Nutzens
qualitativer und quantitativer Bildparameter zur
Optimierung des Patientenmanagements in der
Intensivmedizin und Onkologie

Kumulative Habilitationsschrift

zur Erlangung der Venia Legendi für das Fach Experimentelle Radiologie der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

Dr. med. Eva Kristina Gresser

aus Wiesbaden

Vorwort

Die radiologische Bildgebung ist eine tragende Säule der hoch technisierten Präzisionsmedizin der heutigen Zeit und essentiell für eine möglichst schnelle Triage, Risikostratifizierung sowie optimierte Therapieplanung (Chiti & Menu, 2020; K. Li et al., 2020). Extrahierte Bildparameter verschiedener bildgebender Modalitäten stellen sowohl qualitativ als auch quantitativ einen immer höheren Informationsgehalt bereit, was ein zunehmend differenziertes und individualisiertes Patientenmanagement ermöglicht (Lambin et al., 2017; Pisano & Garnett, 2019). Der Einsatz der Artificial Intelligence (AI) und der Methoden des Machine Learnings (ML) in der klinischen Routine wächst stetig. Dadurch lassen sich einerseits neue Bildparameter erschließen, die potentiell zu einer verbesserten Diagnostik Therapieplanung beitragen könnten. Andererseits versprechen sie eine Entlastung relevanter knapper Ressourcen des zunehmend unter Effizienzdruck stehenden Gesundheitssystems durch möglicherweise eine Substitution von Arbeitsschritten durch Algorithmen (Aerts, 2016; Hosny et al., 2018). Die zunehmenden Verfügbarkeiten der Bildgebung und das weiter steigende Anwendungsspektrum aufgrund der wachsenden Möglichkeiten in der Detektion durch bildgebende Diagnostik birgt jedoch auch das Risiko einer Überdiagnostik und führt im Falle der Röntgendiagnostik zu einer erhöhten potentiell schädigenden Strahlenexposition (Graat et al., 2007; Hejblum et al., 2009; Hendrikse et al., 2007).

Angesichts dessen diskutiert diese kumulative Habilitationsschrift den klinischen Nutzen des Einsatzes von qualitativen bzw. quantitativen Bildparametern im Rahmen des Patientenmanagements in der Intensivmedizin und der Onkologie.

1. Einleitende Zusammenfassung

Zunächst werden in dieser Schrift Originalarbeiten dargelegt, die den Zusatznutzen des Einbezuges von quantitativen und qualitativen Bildparametern in der Triage und der Risikostratifizierung von Patienten in der Intensivmedizin und Onkologie zur Optimierung des Patientenmanagement aufzeigen. Die im Anschluss vorgestellten Arbeiten umfassen eine kritische Betrachtung des vermehrten Einsatzes von röntgenbasierter Bildgebung und diskutieren die aktuell vorherrschenden Limitationen der angewandten ML-basierten quantitativen Bildinterpretation.

Die Bildgebung nimmt in der Intensivmedizin einen besonderen Stellenwert ein und soll eine möglichst zuverlässige und schnelle diagnostische therapeutische und Entscheidungskompetenz der besonders vulnerablen und multimorbiden Patienten gewährleisten. Durch die fehlenden Möglichkeiten einer ausgiebigen Eigenanamnese und Symptomerhebung und durch die erschwerte klinische Untersuchbarkeit dieser Patienten wird der Bildgebung in der Intensivmedizin daher eine zentrale Rolle zugesprochen. Die knappen Ressourcen auf den Intensivstationen wurden kürzlich im Rahmen der Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) Pandemie eindrücklich auf die Probe gestellt (Boccia et al., 2020; Fagiuoli et al., 2020; Goletti et al., 2020). Sie führte abrupt weltweit zu einem rasanten Anstieg kritisch kranker Patienten mit respiratorischer Insuffizienz und der Notwendigkeit einer sofortigen intensivmedizinischen Behandlung (Karagiannidis et al., 2020). In vielen Ländern kam es dadurch zu einer Überlastung der intensivmedizinischen Kapazitäten, sodass zeitweise in stark betroffenen Regionen eine unzureichende Kapazität an Intensivbetten und medizinischem Personal vorherrschte. Daher musste zeitweise eine Triage vorgenommen werden, um die Behandlung jenen Patienten mit besseren Überlebenschancen zu ermöglichen. Um die Schwere der Erkrankung und ihrer Komplikationen einzuschätzen, wurden hierzu nicht nur klinische Scores wie der Sequential Organ Failure Assessment Score (SOFA-Score) und der Horovitz-Index (PaO2/FiO2) angewandt, sondern auch Bildparameter herangezogen (K. Li et al., 2020; Rubin et al., 2020; Zhao et al., 2020). Erste Studien zu Beginn der Pandemie zeigten eine hohe Notwendigkeit der intensivmedizinischen Betreuung von COVID-19 Patienten mit der Notwendigkeit einer zeitweisen mechanischen Ventilation. Die Mehrheit der beatmeten Intensivpatienten entwickelten im Verlauf ein akutes Lungenversagen mit einem sogenannten Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS), das mit einer hohen Mortalität einhergeht (Abate et al., 2020; Armstrong et al., 2020; Grasselli et al., 2020; Immovilli et al., 2020; Karagiannidis et al., 2020; Tan et al., 2021; J. Y. Zhang et al., 2020). Im Rahmen dieser

kumulativen Habilitation wird daher zunächst eine Originalarbeit vorgestellt, die den klinischen Nutzen eines qualitativen Scores darstellt, der während der CT-Thorax Befundung durch den Radiologen schnell und unkompliziert erhoben werden konnte. Das Potenzial dieses ordinalen Scores zur Risikostratifizierung von COVID-19 Patienten bei Klinikaufnahme bezüglich der Notwendigkeit einer invasiven Beatmung wurde retrospektiv analysiert (Originalarbeit 1). Er hohes Differenzierungspotenzial in der Vorhersage Beatmungsnotwendigkeit von COVID-19 Patienten und könnte daher bei Aufnahme ins Krankenhaus unterstützend eingesetzt werden, um das Ressourcenmanagement zu optimieren. Zudem wurde in einer weiteren Originalarbeit die computergestützte AI-basierte Auswertung von CT-Thorax Untersuchungen bezüglich der möglichen Vorhersagbarkeit der Notwendigkeit einer extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) als Lungenersatztherapie für COVID-19 Patienten auf Intensivstationen untersucht (Originalarbeit 2). Sowohl der SOFA-Score als auch die AI-basiert computergestützt ausgewertete Fläche der entzündlichen Lungenveränderungen in der CT-Thorax zeigten einen signifikanten Vorhersagewert. Ein kombinierter Score aus den beiden Parametern ermöglichte die beste Stratifizierung der Patienten bezüglich der Notwendigkeit eines Lungenersatzverfahrens im Verlauf der Erkrankung bereits zum Zeitpunkt der Aufnahme im Krankenhaus. Zudem wurde die Prädiktion der Krankenhausmortalität in einer weiteren Arbeit (Originalarbeit 3) dieser kumulativen Habilitationsschrift untersucht. Hierbei zeigten sich die AI-basierte Auswertung der entzündlichen Lungenveränderungen in der CT-Thorax Bildgebung bei Aufnahme im Klinikum sowie die bildmorphologische Auswertung der pulmonal-arteriellen Druckbelastung (Durchmesser Pulmonalarterie/Aorta ascendens) im Vergleich zum SOFA-Score unterlegen (Chan et al., 2011; Edwards et al., 1998).

Die genannten Originalarbeiten zeigten auf, dass bildgebende Parameter grundsätzlich in der Einschätzung von Komplikationen und bei der Triage von Patienten mit COVID-19 eine relevante Entscheidungshilfe darstellen könnten, jedoch möglicherweise eine eingeschränkte Aussagekraft für die Gesamtprognose haben. Bildparameter könnten ein nützliches Instrument eines effizienten Patientenmanagements in einer zeitkritischen Situation sein, in der schnelle Entscheidungen auf Basis weniger Informationen getroffen werden müssen, sollten jedoch nur als ein wichtiger Baustein der Einschätzung eines COVID-19 Erkrankten gesehen werden.

Auch in der Onkologie spielt die Bildgebung eine entscheidende Rolle in der initialen Diagnosestellung und Ausbreitungsdiagnostik, um die Operabilität einschätzen und adäquate Therapieentscheidungen vornehmen zu können. Zudem kommen bildgebende Verfahren

routinemäßig in der Nachsorge und Rezidiverkennung zur Anwendung. Mithilfe der CT-, MRT- oder PET/CT-Bildgebung kann der Primarius genauer klassifiziert und die Ausbreitung von Tumormanifestationen in Lymphknoten und andere Organe analysiert werden. Dies passiert vornehmlich durch die Einschätzung des Radiologen und Beschreibung von Läsionen in der Befunderstellung. Die quantitative Bildanalyse mit dem Einsatz von Methoden der AI kann möglicherweise durch Extraktion einer Vielzahl weiterer quantitativer Bildinformationen zur genaueren Charakterisierung der Befunde und damit zur klinischen Entscheidungsfindung beitragen (Hosny et al., 2018). In den letzten Jahren konnte gezeigt werden, dass die MLbasierte Extraktion prädiktiver Bildparameter und die Entwicklung radiomischer Modelle einen großen Mehrwert in onkologischen Fragestellungen haben kann (Liu et al., 2019). Die Bezeichnung ,Radiomics' entstand aus einer Kombination der Begriffe "Radiology" und "Genomics" und basiert auf der Idee, dass aus radiologischen Bilddaten statistische Aussagen über Gewebeeigenschaften sowie daraus abgeleitet auch Abschätzungen Krankheitsverläufe und Prognosen gezogen werden könnten (Gillies et al., 2016; Lambin et al., 2017). In einer radiomischen Originalarbeit im Rahmen dieser kumulativen Habilitationsschrift wurde vor radikaler Zystektomie und Lymphadenektomie von Patienten mit Urothelkarzinomen der Harnblase die diagnostische Wertigkeit von radiomischen Modellen zur Klassifizierung des Lymphknotenstatus analysiert (Originalarbeit 4). Es wurde dabei ein Ansatz basierend auf manuellen Segmentierungen sowie ein voll-automatisierter Ansatz betrachtet. Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass Radiomics eine klinisch relevante Differenzierung des Lymphknotenstatus der Patienten mit Urothelkarzinomen erreichen kann, die nummerisch zwar etwas besser als die Einschätzungen der Radiologen war, sich jedoch nicht signifikant von diesen unterschied. Ein gemischtes Model der radiologischen qualitativen Einschätzung und der quantitativen radiomischen Analyse zeigte den besten Vorhersagewert. Die automatisierte Segmentierung unterlag der manuellen in der genannten Studie, zeigt jedoch auch das zukünftige Potenzial einer vollständig automatisierten Datenanalyse auf, die für das Gesundheitssystem mit seinen knappen Ressourcen eine beträchtliche Erleichterung bedeuten könnte. In einer weiteren radiomischen Originalarbeit zur Prädiktion des Gesamtüberlebens von Patienten mit Urothelkarzinomen basierend auf Segmentierungen der Primärtumoren und Lymphknoten in der präoperativen CT-Bildgebung vor radikaler Zystektomie konnte eine vergleichbare Performance in der Vorhersage im Vergleich zu bereits validierten klinischen Parametern wie beispielsweise dem pT- und pN- Status nach TNM-Klassifikation oder der lymphovaskulären Invasion gezeigt werden, die im Unterschied zu diesen jedoch früher und non-invasiv möglich ist (Originalarbeit 5). Radiomische Modelle zeigen jedoch noch

Limitationen, die eine klinischen Anwendbarkeit erschweren, wie in einer weiteren Originalarbeit dieser Habilitationsschrift dargestellt wird. Am Beispiel der Differenzierung einer suspekten Läsion der Prostata in der MRT bezüglich des Vorhandenseins eines klinisch signifikanten Prostatakarzinoms (Gleason score ≥ 7) wurde anhand eines heterogenen "realen" Datensatzes, wie er üblicherweise aufgrund von gemischt interner Bildakquisition und Überweisungen von Patienten samt externen Bilddatensätzen vorliegt, eine hohe Variabilität und geringe Robustheit der Methoden transparent aufgearbeitet und mit konventionellen Bildparametern verglichen (**Originalarbeit 6**).

Zuletzt wird in einer Originalarbeit dieser kumulativen Habilitationsschrift die übermäßige Anwendung der röntgenbasierten Bildgebung mit der Gefahr potenzieller Strahlenschäden und Risiken für die Patienten und das medizinische Personal sowie einer potenziellen Überdiagnostik kritisch hinterfragt. Die heutzutage umfassende Verfügbarkeit vor allem der konventionellen Röntgenbildgebung führt insbesondere bei Patienten auf Intensivstationen zu einer übermäßigen Nutzung dieser Ressource. Aufgrund der Vulnerabilität und Komplexität der Patienten wurde eine großzügige Indikationsstellung zur Röntgen-Untersuchung bisher wenig hinterfragt. Dies bedeutete für die kritisch kranken Patienten eine relevant hohe Strahlenbelastung durch die repetitiven Röntgen-Aufnahmen im Liegen in Behelfstechnik unter erschwerten Voraussetzungen. Dies geht auch mit dem Risiko der Überdiagnostik und damit Übertherapie einher, was zu Verletzungen oder einer Dislokation von iatrogen eingebrachtem Fremdmaterial durch aufwendige Lagerungsmaneuver sowie zu einer Kontamination mit Ausbreitung nosokomialer Krankheitserreger führen kann (Gargani & Picano, 2015; Levin et al., 2009). In den letzten Jahrzehnten wurde die Strategie des täglichen Röntgens des Thorax der Intensivpatienten zunehmend kritisch betrachtet (Graat et al., 2007; Hejblum et al., 2009; Hendrikse et al., 2007), jedoch weiterhin insbesondere bei beatmeten Patienten im klinischen Alltag eingesetzt (Gershengorn et al., 2018). In einer gemischt retrospektiv-prospektiven, monozentrischen Kohortenstudie wurde der klinische Nutzen der wiederholten, routinemäßigen Röntgen-Thorax Untersuchung hinterfragt und ein restriktiveres Vorgehen mittels klar definiertem Indikationskatalog herbeigeführt. Eine nachhaltig deutliche Reduktion der Aufnahmen konnte ohne Nachweis steigender Komplikationsraten oder schlechterer Patientenoutcomes aufgezeigt werden (**Originalarbeit 7**).

Im folgenden Abschnitt der kumulativen Habilitationsschrift werden die genannten Originalarbeiten einzeln aufgeführt, deren Ergebnisse beschrieben und die wissenschaftlichen Erkenntnisse zusammengefasst.

2. Originalarbeiten der kumulativen Habilitation

2.1 Risikostratifizierung der Notwendigkeit einer Aufnahme auf die Intensivstation zur invasiven Beatmung bei COVID-19 Patienten durch den Einsatz eines qualitativen Bildparameter-Scores

Originalarbeit 1

Prognostic Value of Admission Chest CT Findings for Invasive Ventilation Therapy in COVID-19 Pneumonia

Gresser E, Rueckel J, Puhr-Westerheide D, Schwarze V, Fink N, Kunz WG, Wassilowsky D, Irlbeck M, Ricke J, Ingrisch M, Sabel BO.

Diagnostics, 2020, 10 (12), 1108; doi: 10.3390/diagnostics10121108.

Im Rahmen der COVID-19 Pandemie und insbesondere der ersten Infektionswelle zeigte sich eine enorme Belastung der Intensive Care Units (ICUs) durch einen schlagartig erhöhten Bedarf an Intensivkapazitäten für Patienten mit krankheitsbedingtem respiratorischem Versagen (Karagiannidis et al., 2020). Etwa 15-30% der COVID-19 Patienten benötigten laut zu Pandemiebeginn publizierten Statistiken eine intensivmedizinische Betreuung, ca. 15-20% benötigen eine zumindest zeitweise mechanische Ventilation und bis zu 75% der beatmeten Intensivpatienten entwickeln im Verlauf ein respiratorisches Versagen mit einem ARDS (Abate et al., 2020; Armstrong et al., 2020; Grasselli et al., 2020; Immovilli et al., 2020; Karagiannidis et al., 2020; Tan et al., 2021; J. J. Y. Zhang et al., 2020). Die Relevanz einer schnellen und effizienten Triage zur intensivmedizinischen Betreuung und invasiven Beatmungspflichtigkeit war in Anbetracht der zu erwartenden Patientenzahlen hoch. Es wurde daher eine retrospektive monozentrische Studie durchgeführt, die alle Patienten einschloss, welche sich in unserem Krankenhaus der Maximalversorgung innerhalb der ersten drei Monate der Pandemie mit einem positiven PCR-Testergebnis auf SARS-CoV-2 vorstellten und die zur Aufnahme eine CT des Thorax erhielten (n = 69). Anhand der CT-Bilddaten wurden prädiktive Faktoren für eine invasive Beatmungsnotwendigkeit anhand der vorhandenen Bildparameter analysiert. Unter Einbezug klinischer Parameter der Patienten sowie der erhobenen qualitativen Bildparameter wurden ein Score entwickelt, der auf einer einfach anzuwendenden Skala von 1- 10 Punkten

beruhte und die Patienten mit Notwendigkeit einer invasiven Beatmung von denen ohne invasive Beatmungsnotwendigkeit unterscheiden konnte (Abbildung 1). Die für den Score verwendeten Parameter waren dabei alle dem Radiologen direkt aus den CT-Bilddaten bei der Befundung zugänglich und mussten nicht noch aus den klinischen Dokumentationsakten der Patienten herausgesucht werden.

Abbildung 1 wurde aus Copyright Gründen entfernt.

Siehe Originalpublikation:

Prognostic Value of Admission Chest CT Findings for Invasive Ventilation Therapy in COVID-19

Pneumonia

Gresser E, Rueckel J, Puhr-Westerheide D, Schwarze V, Fink N, Kunz WG, Wassilowsky D, Irlbeck M, Ricke J, Ingrisch M, Sabel BO.

Diagnostics, 2020, 10 (12), 1108; doi: 10.3390/diagnostics10121108

Abbildung 1. IV-Risikoscore: Flow Chart der Entwicklung des ordinalen Punkte-Scoringmodells mit einem Punktesystem von 1-10 zur Beurteilung der Notwendigkeit einer invasiven Beatmungspflichtigkeit eines Patienten im Verlauf der COVID-19 Erkrankung. Alle Parameter, die zwischen den Gruppen der im Verlauf invasiv beatmeten versus nicht invasiv beatmeten Patienten signifikant verschieden waren (p <0.05) und alle Parameter mit einem Odds Ration von > 2 wurden in den Score eingeschlossen, solange sie in mindestens 10 % aller Patienten der Studienkohorte vorkamen. Aus Gresser et al., 2020, doi: 10.3390/diagnostics10121108.

Dieser einfach zu erhebende Risikoscore zeigte eine hohe Wertigkeit in der Differenzierung von Patienten mit einer invasiven Beatmungsnotwendigkeit mit einer mittleren "Area under the Receiver Operating Characteristics (ROC) Curve' (AUC) von 0.89 (95%: CI 0.81–0.96), p < 0.001. Er konnten effektiv und schnell eine Risikostratifizierung von COVID-19 Patienten bei Aufnahme ins Krankenhaus realisieren und zeigten sich somit geeignet, das Patienten- und Ressourcenmanagement in der von großer Unsicherheit zu Beginn der Pandemie geprägten Zeit zu unterstützen. Die Ergebnisse des Risikoscore-Stratifizierungsmodels sind in **Abbildung 2** zusammenfassend dargestellt.

Abbildung 2 wurde aus Copyright Gründen entfernt.

Siehe Originalpublikation:

Prognostic Value of Admission Chest CT Findings for Invasive Ventilation Therapy in COVID-19

Pneumonia

Gresser E, Rueckel J, Puhr-Westerheide D, Schwarze V, Fink N, Kunz WG, Wassilowsky D, Irlbeck M, Ricke J, Ingrisch M, Sabel BO.

Diagnostics, 2020, 10 (12), 1108; doi: 10.3390/diagnostics10121108

Abbildung 2. CT-Thorax Risikoscore Analyse, (a)/(b) Deskriptive Statistik für den Risikoscore für die invasiv beatmungspflichtige Gruppe (IV Gruppe) und die nicht invasiv beatmungspflichtige Gruppe (non-IV Gruppe) mit Mittelwert und Standardabweichungen sowie Median und 95% Konfidenzintervallen (CI). (c) ROC-Kurve für die diagnostische Wertigkeit des IV-Risikoscores um zwischen IV-Gruppe und non-IV-Gruppe zu unterscheiden. Die AUC zur Differenzierung einer invasiven Beatmungspflichtigkeit im Verlauf des Krankenhausaufenthaltes betrug 0.89 (95% CI: 0.81-0.96). (d) Sensitivität, Spezifität und Youden Index für verschiedene IV- Score-Ergebnisse, der optimale Cut-Off Wert zeigte sich bei 5 mit einer Sensitivität von 0.81 und einer Spezifität von 0.85. Aus Gresser et al., 2020, doi: 10.3390/diagnostics10121108.

Es zeigte sich ein hoher klinischer Nutzen des ordinalen Risikoscores basierend auf der CT-Thorax bei Krankenhausaufnahme. Für COVID-19 Patienten ermöglichte er eine schnelle erste Einschätzung des potenziellen Risikos bezüglich der Schwere des Verlaufes der COVID-19 Pneumonie und somit eine möglichst korrekte Triagierung und Allokation im Klinikum bzw. Klinikumsnetzwerk.

2.2 Risikostratifizierung der Notwendigkeit einer ECMO-Lungenersatztherapie bei COVID-19 Intensivpatienten durch den Einsatz quantitativer CT-Thorax – Bildparameter

Originalarbeit 2

Risk Stratification for ECMO Requirement in COVID-19 ICU Patients Using Quantitative Imaging Features in CT Scans on Admission

Gresser E, Reich J, Sabel BO, Kunz WG, Fabritius MP, Rübenthaler J, Ingrisch M, Wassilowsky D, Irlbeck M, Ricke J, Puhr-Westerheide D.

Diagnostics, 2021, 11 (6), 1029; doi: 10.3390/diagnostics11061029.

In besonders schweren Verläufen im Rahmen der Infektion mit dem SARS-CoV-2 Virus mit einem akuten Lungenversagen und mangelnder respiratorischer Kapazität kann eine Therapie mittels sogenannter ECMO als Lungenersatztherapie die letzte Behandlungsoption darstellen (Badulak et al., 2021; Schmidt et al., 2020). Dieses Therapieverfahren ist nicht nur aufwendig und teuer, sondern weist eine sehr limitierte Verfügbarkeit auf, weshalb ein optimiertes Management der verfügbaren Ressourcen von hoher Relevanz ist. In dieser retrospektiven monozentrischen Studie wurden klinische und bildgebende Parameter bezüglich des Vorhersagewertes der Notwendigkeit einer ECMO-Therapie untersucht. Dafür wurden 95 Patienten mit bestätigter COVID-19 Infektion und Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Betreuung in unserem Klinikum eingeschlossen. Von diesen Patienten benötigten ca. 15% im weiteren Krankheitsverlauf eine ECMO-Therapie. Einschlusskriterium für diese Studie war eine CT-Thorax Untersuchung bei Krankenhausaufnahme, welches bei 91 Patientin intern im Klinikum akquiriert wurde und bei 4 Patienten zuvor in einem externen Institut erfolgt war und bei Überweisung in das klinikeigene Picture Archiving and Communication System (PACS)-System übertragen wurde. Eine frei verfügbare, CE-zertifizierte Auswertungssoftware (CAD4COVID, Thirona B.V., Nijmegen, Niederlande) wurde für eine AI-basierte Auswertung der prozentualen Ausdehnung der entzündlichen Lungenveränderungen verwendet (Abbildung 3) und auf die CT-Thorax Untersuchungen angewandt.

Abbildung 3 wurde aus Copyright Gründen entfernt.

Siehe Originalpublikation:

Risk Stratification for ECMO Requirement in COVID-19 ICU Patients Using Quantitative Imaging
Features in CT Scans on Admission

Gresser E, Reich J, Sabel BO, Kunz WG, Fabritius MP, Rübenthaler J, Ingrisch M, Wassilowsky D, Irlbeck M, Ricke J, Puhr-Westerheide D.

Diagnostics, 2021, 11 (6), 1029; doi: 10.3390/diagnostics11061029

Abbildung 3. Computergestützte AI-basierte Auswertung der entzündlichen Lungenveränderungen mit farbcodierter Darstellung der betroffenen Areale I.) Präprozessierung der anonymisierten Daten. II.) AI-basierte Auswertung. Aus Gresser et al., Diagnostics 2021, doi: 10.3390/diagnostics11061029.

Zwischen der Patientengruppe mit der Notwendigkeit einer ECMO-Therapie im Krankheitsverlauf der COVID-19 Pneumonie und der Patientengruppe ohne nötige Lungenersatzverfahren zeigte sich bereits bei Krankenhausaufnahme ein signifikanter Unterschied des SOFA-Scores (12 (IQR 10-14) vs. 8 (IQR 4-11), p < 0.001). Die quantitative AI-Analyse ergab zudem einen signifikant höheren Prozentsatz an entzündlich verändertem Lungengewebe bei Krankenhausaufnahme (66% (IQR 49-72) vs. 30% (IQR 17-53), p < 0.001) in der Patientengruppe, die im Verlauf einer ECMO-Therapie unterzogen werden musste. In einer multivariaten binär logistischen Regression mit diesen Parametern sowie weiteren relevanten epidemiologischen sowie klinischen Parametern zeigte sich ein signifikanter Vorhersagewert sowohl durch den SOFA-Score (p = 0.008) als auch durch die prozentuale Lungenbeteiligung (p = 0.011) für die Notwendigkeit einer ECMO-Therapie im Verlauf. Für diese Analyse wurden das Alter, Geschlecht, Body Mass Index, SOFA-Score bei Aufnahme, Laktat bei Aufnahme sowie die prozentuale Lungenbeteiligung in der CT-Thorax bei Aufnahme einbezogen. Es zeigte sich eine mittlere AUC von 0.82 (95% CI: 0.72-0.91) für den SOFA-Score und eine mittlere AUC von 0.83 (95% CI: 0.73-0.93) für die prozentuale Lungenbeteiligung. Die höchste mittlere AUC von 0.91 (95% CI: 0.84-0.97) mit einer Sensitivität von 0.93 und einer Spezifität von 0.84 zur Vorhersage der Notwendigkeit einer ECMO-Therapie zeigte ein kombinierter Score aus beiden Parametern (Abbildung 4 und Tabelle 1).

Abbildung 4 wurde aus Copyright Gründen entfernt.

Siehe Originalpublikation:

Risk Stratification for ECMO Requirement in COVID-19 ICU Patients Using Quantitative Imaging
Features in CT Scans on Admission

Gresser E, Reich J, Sabel BO, Kunz WG, Fabritius MP, Rübenthaler J, Ingrisch M, Wassilowsky D, Irlbeck M, Ricke J, Puhr-Westerheide D.

Diagnostics, 2021, 11 (6), 1029; doi: 10.3390/diagnostics11061029

Abbildung 4. ROC-Kurven für den SOFA-Score und die prozentuale Lungenbeteiligung in der CT-Thorax bei Aufnahme für die Vorhersage der Notwendigkeit einer ECMO-Therapie. Kombinierter Score aus beiden Parametern in blau. Aus Gresser et al., Diagnostics 2021, doi: 10.3390/diagnostics11061029.

Tabelle 1 wurde aus Copyright Gründen entfernt.

Siehe Originalpublikation:

Risk Stratification for ECMO Requirement in COVID-19 ICU Patients Using Quantitative Imaging
Features in CT Scans on Admission

Gresser E, Reich J, Sabel BO, Kunz WG, Fabritius MP, Rübenthaler J, Ingrisch M, Wassilowsky D, Irlbeck M, Ricke J, Puhr-Westerheide D.

Diagnostics, 2021, 11 (6), 1029; doi: 10.3390/diagnostics11061029

Tabelle 1. ROC-Analysen für die Prädiktion der Notwendigkeit einer ECMO-Therapie mit Youden-Index, Sensitivität und Spezifität. Aus Gresser et al., Diagnostics 2021, doi: 10.3390/diagnostics11061029.

Zusammenfassend zeigte sich ein hoher klinischer Nutzen mit einer guten Risikostratifizierung bezüglich einer ECMO-Therapienotwendigkeit durch Einbezug des klinischen SOFA-Scores und der quantitativ AI-basiert ausgewerteten prozentualen Lungenbeteiligung in der CT-Thorax bei Krankenhausaufnahme.

2.3 Der klinische SOFA-Score ist den quantitativen CT-Thorax Bildparametern für die Vorhersage der Krankenhausmortalität bei COVID-19 ARDS-Patienten überlegen

Originalarbeit 3

Sequential Organ Failure Assessment Outperforms Quantitative Chest CT Imaging Parameters for Mortality Prediction in COVID-19 ARDS

Puhr-Westerheide D, Reich J, Sabel BO, Kunz WG, Fabritius MP, Reidler P, Rübenthaler J, Ingrisch M, Wassilowsky D, Irlbeck M, Ricke J, Gresser E.

Diagnostics, 2021, 12 (1), 10; doi: 10.3390/diagnostics12010010.

Im Verlauf der COVID-19 Pandemie zeigte sich eine hohe krankheitsbedingte Mortalität bei Patienten mit einem schweren Krankheitsverlauf, sodass COVID-19 im ersten Jahr der Pandemie auf Platz 3 in der Sterbestatistik der USA landete (Ahmad et al., 2021). In vielen Studien wurde eine Vielzahl von potentiellen Risikofaktoren für einen schweren Krankheitsverlauf herausgearbeitet, unter ihnen beispielsweise ein höheres Alter, das Geschlecht, Übergewicht und vorhandene männliche relevantes kardiovaskuläre Vorerkrankungen (Gao et al., 2021; Huang et al., 2020; Zhou et al., 2020). Als eine wichtige, jedoch nicht alleinige Ursache für einen schwere Krankheitsverlauf mit Todesfolge stellte sich die respiratorische Insuffizienz mit der Entwicklung eines ARDS heraus (Hasan et al., 2020; Hsu et al., 2021). Jedoch nicht nur die akute Lungenbeteiligung, sondern auch eine Multiorganbeteiligung mit Nierenversagen, Leberversagen und kardialem Pumpversagen wurden in schweren Fällen beschrieben und bedingte eine hohe Mortalität der COVID-19 Patienten (Lopes-Pacheco et al., 2021; Zaim et al., 2020). In dieser retrospektiven monozentrischen Studie wurden 89 Patienten mit schweren COVID-19 Verläufen und der Notwendigkeit einer invasiven Beatmung oder mechanischen nicht-invasiven Ventilation (NIV) mittels ,Continuous Positive Airway Pressure' (CPAP)-Maske hinsichtlich der Parameter untersucht, die bei Krankenhausaufnahme eine Vorhersage des Risikos einer Krankenhaussterblichkeit anzeigen könnten. Neben einer Vielzahl an analysierten klinischen Parametern der Patienten wurde eine quantitative Auswertung von Parametern in der CT-Thorax Bildgebung durchgeführt, die möglicherweise in der Vorhersage der Entwicklung eines lebensbedrohlichen ARDS und in der Prognoseabschätzung eine relevante Rolle spielen könnten. Zudem wurde das Verhältnis aus dem Durchmesser des Truncus pulmonalis im Verhältnis zu dem Durchmesser der Aorta ascendens (Pulmonary Artery to Ascending Aorta; PA-to-AA Verhältnis) als ein Indikator für einen erhöhten Druck im Lungenkreislauf als ein möglicher Risikofaktor analysiert. Patienten, die den Krankenhausaufenthalt nicht überlebten, hatten bei Aufnahme einen signifikant höheren SOFA-Score als überlebende Patienten (11 (IQR 8-14) vs. 7 (IQR 4-10), p < 0,001, **Abbildung 5**).

Abbildung 5 wurde aus Copyright Gründen entfernt.

Siehe Originalpublikation:

Sequential Organ Failure Assessment Outperforms Quantitative Chest CT Imaging Parameters for Mortality Prediction in COVID-19 ARDS

Puhr-Westerheide D, Reich J, Sabel BO, Kunz WG, Fabritius MP, Reidler P, Rübenthaler J, Ingrisch M, Wassilowsky D, Irlbeck M, Ricke J, Gresser E.

Diagnostics, 2021, 12 (1), 10; doi: 10.3390/diagnostics12010010

Abbildung 5. SOFA-Score bei Aufnahme für überlebende (Quadrate) und nicht überlebende (Dreiecke) Patienten. Linien zeigen den Median, die Balken den Interquartilenabstand. Aus Puhr-Westerheide et al. 2021; doi: 10.3390/diagnostics12010010.

Sowohl der mittels CAD4COVID (Thirona B.V., Nijmegen, Niederlande; siehe auch Originalarbeit 2) AI-basiert ausgewertete Score zur Schwere der Lungenbeteiligung als auch das PA-to-AA Verhältnis im CT-Thorax bei Aufnahme zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. In einer multivariaten Regressionsanalyse waren ausschließlich das Patientenalter und der SOFA-Score bei Aufnahme mit der Krankenhaussterblichkeit assoziiert, wohingegen die analysierten Bildparameter keine signifikante Assoziation aufwiesen (Tabelle 2). In den entsprechenden ROC-Analysen zeigte der SOFA-Score den besten prädiktiven Wert mit einer AUC von 0.74 (95% CI: 0.63-0.85) und einer Sensitivität von 0.82 bei einer Spezifität von 0.55. Die AUC der anderen Parameter lag unter 0.70 (Abbildung 6).

Tabelle 2 wurde aus Copyright Gründen entfernt.

Siehe Originalpublikation:

Sequential Organ Failure Assessment Outperforms Quantitative Chest CT Imaging Parameters for Mortality Prediction in COVID-19 ARDS

Puhr-Westerheide D, Reich J, Sabel BO, Kunz WG, Fabritius MP, Reidler P, Rübenthaler J, Ingrisch M, Wassilowsky D, Irlbeck M, Ricke J, Gresser E.

Diagnostics, 2021, 12 (1), 10; doi: 10.3390/diagnostics12010010

Tabelle 2. Multivariate binär logistische Regression zur Prädiktion der Krankenhausmortalität (n=75 COVID-19 Intensivpatienten). *statistisch signifikant (p<0,05). Aus Puhr-Westerheide et al., 2021; doi: 10.3390/diagnostics12010010.

Abbildung 6 wurde aus Copyright Gründen entfernt.

Siehe Originalpublikation:

Sequential Organ Failure Assessment Outperforms Quantitative Chest CT Imaging Parameters for Mortality Prediction in COVID-19 ARDS

Puhr-Westerheide D, Reich J, Sabel BO, Kunz WG, Fabritius MP, Reidler P, Rübenthaler J, Ingrisch M, Wassilowsky D, Irlbeck M, Ricke J, Gresser E.

Diagnostics, 2021, 12 (1), 10; doi: 10.3390/diagnostics12010010

Abbildung 6. ROC-Kurven für die Prädiktion der Krankenhausmortalität. Aus Puhr-Westerheide et al., 2021; doi: 10.3390/diagnostics12010010.

Zusammenfassend zeigten die aus der CT-Thorax erhobenen quantitativen Parameter keinen klinisch relevanten Vorhersagewert für die Krankenhausmortalität bei COVID-19 Intensivpatienten, wohingegen der klinische SOFA-Score den stärksten Einfluss aufwies. Grundsätzlich lässt sich daraus schlussfolgern, dass bei schweren COVID-19 Verläufen komplexe pathophysiologische Veränderungen stattfinden, die sich höchstwahrscheinlich nicht nur auf die Lunge, sondern auch auf weitere Organsysteme erstrecken und somit nicht umfassend durch quantitative Lungenparameter zu erfassen sind. Eine Vorhersage der Mortalität ist bei diesem komplexen Erkrankungsbild der kritisch kranken Patienten auch bei der Verwendung eines multiparametrischen klinischen Scores (SOFA-Score) für die Einschätzung multipler Organfunktionen als unzureichend einzuschätzen und sollte nur äußerst vorsichtig betrachtet werden.

2.4 Radiomische Modelle basierend auf manuellen und automatisierten Segmentationen von pelvinen Lymphknoten unterstützen die Detektion von Lymphknotenmetastasen in der präoperativen CT- Bildgebung von Patienten mit Harnblasenkarzinomen

Originalarbeit 4

Radiomics signature using manual versus automated segmentation for lymph node staging of bladder cancer patients

Gresser E, Woźnicki P, Messmer K, Schreier A, Kunz WG, Ingrisch M, Stief C, Ricke J, Nörenberg D, Buchner A, Schulz G

European Urology Focus, published online 14th of Sept 2022, S2405-4569(22)00204-8; doi: 10.1016/j.euf.2022.08.015

Um Patienten mit Harnblasenkarzinomen die besten Therapieoptionen zur Verfügung stellen zu können, ist ein möglichst genaues prä-therapeutisches Staging entscheidend, da eine lokal begrenzte Erkrankung im Gegensatz zu einem metastasierten Stadium möglicherweise auf eine systemische Therapie verzichten lässt (Chang et al., 2017; Witjes et al., 2021). Die Kontrastmittel-gestützte CT nimmt leitliniengetreu eine entscheidende Rolle im Staging ein, jedoch zeigt sie ein nur eingeschränktes Potenzial bezüglich der Detektion von Lymphknotenmetastasen mit einer Sensitivität von unter 50% (Crozier et al., 2019; Fraczek et al., 2018; Horn et al., 2016; Y. Li et al., 2018). Daher wurde in dieser Arbeit das Potential radiomischer Modelle im Vergleich zum konventionellen radiologischen Assessment untersucht, Lymphknoten in der präoperativen CT-Bildgebung vor Zystektomie und radikaler Lymphadenektomie zu charakterisieren. In diese retrospektive monozentrische Studie wurden insgesamt 391 Patienten eingeschlossen, die in unserem Klinikum eine entsprechende Operation erhalten hatten. Für alle Patienten lag eine präoperative intern oder extern akquirierte CT-Bildgebung und ein kompletter histopathologischer Befundbericht vor. Zunächst wurde eine manuelle Lymphknotensegmentierung aller iliacalen, obturatorischen und perivesicalen Lymphknoten der eingeschlossenen Patienten mit dem open-source Medical Imaging Interaction Toolkit (MITK, Version 2018.04.2) vorgenommen. Dann wurde zusätzlich mittels eines 3D U-Net Models des nnU-Net Frameworks eine vollautomatische Segmentierung trainiert (Isensee et al., 2021), siehe Abbildung 7. Patienten wurden in eine Trainings- und

Testkohorte (70%/30%) geteilt. Radiomische Features (n = 1004) wurden dann aus den

Segmentierungen der Patienten der Trainingskohorte extrahiert und gefiltert, um Modelle zur Beschreibung des Lymphknotenstatus zu entwickeln, die dann an der Testkohorte validiert wurden.

Abbildung 7 wurde aus Copyright Gründen entfernt.

Siehe Originalpublikation:

Radiomics signature using manual versus automated segmentation for lymph node staging of bladder cancer patients

Gresser E, Woźnicki P, Messmer K, Schreier A, Kunz WG, Ingrisch M, Stief C, Ricke J, Nörenberg D, Buchner A, Schulz G

European Urology Focus, 14th of Sept 2022, S2405-4569(22)00204-8; doi: 10.1016/j.euf.2022.08.015

Abbildung 7. Manuelle und automatisierte Lymphknotensegmentierung in der prä-operativen CT-Bildgebung. A-E Manuelle Segmentierung von pelvinen Lymphknoten (grün - iliacal, gelb- obturatorisch, rot - perivesical), F-O Vergleich der manuellen (rot) und automatisierten (blau) Segmentierungen: F-J zeigt in beiden Verfahren korrekt segmentierte Lymphknoten, K/L automatisiert fälschlich segmentierte Strukturen als Lymphknoten und M-O automatisiert fälschlich nicht segmentierte Lymphknoten. Aus Gresser et al., 2022; https://doi.org/10.1016/j.euf.2022.08.015

Die Stratifizierung durch das radiologische Assessment erreichte eine mittlere AUC von 0.78 (95% CI: 0.67-0.89), das radiomische Model basierend auf den manuellen Segmentierungen eine mittlere AUC von 0.80 (95% CI: 0.69-0.91) und der vollständig automatisierte Prozess eine mittlere AUC von 0.70 (95% CI: 0.58-0.82) in der Testkohorte. Ein kombiniertes Model des radiologischen Assessments und radiomischen Analysen zeigte mit einer mittleren AUC von 0.81 (95% CI: 0.71-0.92) das höchste Stratifizierungspotenzial mit einer Sensitivität von 0.73 (95% CI: 0.55-0.88) und einer Spezifität von 0.84 (95% CI: 0.76-0.92), siehe **Abbildung** 8. Die Hinzunahme von klinischen Parametern wie Alter, Geschlecht und Tumorvolumen verbesserte die Performance der Modelle nicht.

Abbildung 8 wurde aus Copyright Gründen entfernt.

Siehe Originalpublikation:

Radiomics signature using manual versus automated segmentation for lymph node staging of bladder cancer patients

Gresser E, Woźnicki P, Messmer K, Schreier A, Kunz WG, Ingrisch M, Stief C, Ricke J, Nörenberg D, Buchner A, Schulz G

European Urology Focus, 14th of Sept 2022, S2405-4569(22)00204-8; doi: 10.1016/j.euf.2022.08.015

Abbildung 8. ROC-Kurven der Prädiktion des Lymphknotenstatus **A** in der Training- und **B** in der Testkohorte **C** Wasserfall-Plot für das radiomische Model mit manuellen Segmentierungen. Aus Gresser et al., 2022; https://doi.org/10.1016/j.euf.2022.08.015

Zusammenfassend zeigten sich die radiomischen Modelle als sinnhafte Ergänzung des radiologischen Workflows und ermöglichten eine Stratifizierung des Lymphknotenstatus von Patienten mit Harnblasenkarzinomen mit hoher diagnostischer Genauigkeit. Somit könnte Radiomics einen wichtigen Beitrag leisten, um das nicht-invasive Staging von Patienten zu verbessert und das Therapiemanagement zu optimieren.

2.5 Radiomische Modelle ermöglichen die Prädiktion des Gesamtüberlebens von Patienten mit Harnblasenkarzinomen basierend auf Primärtumor- und Lymphknotensegmentierungen in der präoperativen CT- Bildgebung

Originalarbeit 5

Radiomics for the prediction of overall survival in patients with bladder cancer prior to radical cystectomy

Woźnicki P, Laqua FC, Messmer K, Kunz GW, Stief C, Nörenberg D, Schreier A, Wójcik J, Rübenthaler J, Ingrisch M, Ricke J, Buchner A, Schulz G, Gresser E

Cancers, 2022, 14 (18), 4449; https://doi.org/10.3390/cancers14184449

Für eine Risikostratifizierung, eine individualisierte Therapieentscheidung und ein optimiertes Follow-up Management der Patienten mit Karzinomen der Harnblase ist eine akkurate Prognoseeinschätzung essentiell. Das Harnblasenkarzinom ist eine heterogene Erkrankung mit einer 5-Jahres Gesamtüberlebensrate von über 90% für das lokal begrenzte nicht muskelinvasive Stadium, die jedoch drastisch sinkt sobald der Tumor die verschiedenen Blasenwandschichten invadiert und nur noch unter 10% für Erkrankungsstadien liegt (American Cancer Society, 2022; Kaufman et al., 2009; Rayn et al., 2018; Wong et al., 2021; Zhang et al., 2019). Jedoch zeigen Patienten desselben Tumorstages nach TNM individuell substantielle Unterschiede bezüglich der Überlebensdauer. So wurden beispielsweise Risikofaktoren wie Alter, pT- und pN- Status sowie lymphovaskuläre Invasion und Tumor-positive postoperative Schnittränder mit einer schlechten Outcome-Prognose assoziiert (Aziz et al., 2013; Borhani et al., 2022; Kang et al., 2015; Kim et al., 2014; L. Zhang et al., 2019). Modelle, die eine möglichst frühe und akkurate Abschätzung des Überlebens noch vor einer radikalen Zystektomie ermöglichen, könnten daher das Patientenmanagement relevant verbessern (Soukup et al., 2020; Sun et al., 2012; Witjes et al., 2021).

Diese monozentrische, retrospektive Studie mit 301 eingeschlossenen Patienten evaluierte daher das Potenzial quantitativer Bildmerkmale mittels radiomischer Modelle bezüglich einer Vorhersage des Gesamtüberlebens der Patienten in den ersten Jahren nach radikaler Zystektomie (**Abbildung 9**). Radiomischen Features wurden aus den mit der open-source Medical Imaging Interaction Toolkit (MITK, version 2018.04.2) manuell erstellten

Segmentierungen von Primärtumoren und pelvinen Lymphknoten sowie zusätzlich aus automatisiert erstellten peri-tumoralen Segmentierungen mit einem Saum von 0,6 cm extrahiert. Die Patienten wurden in eine Trainings- und Testkohorte (80%/20%) geteilt. Mit der Trainingskohorte wurden dann Regressionsmodelle mit klinischen und radiomischen Parametern entwickelt, die an der Testkohorte validiert wurden.

Abbildung 9 wurde aus Copyright Gründen entfernt.

Siehe Originalpublikation:

Radiomics for the prediction of overall survival in patients with bladder cancer prior to radical cystectomy

Woźnicki P, Laqua FC, Messmer K, Kunz GW, Stief C, Nörenberg D, Schreier A, Wójcik J, Rübenthaler J, Ingrisch M, Ricke J, Buchner A, Schulz G, Gresser E

Cancers, 2022, 14 (18), 4449; https://doi.org/10.3390/cancers14184449

Abbildung 9. Workflow der Studie, Aus Woźnicki et al., 2022; https://doi.org/10.3390/cancers14184449.

Die radiomischen Modelle erreichten vergleichbare prädiktive Performances wie die validierten klinischen Risikofaktoren.

Tabelle 3 wurde aus Copyright Gründen entfernt.

Siehe Originalpublikation:

Radiomics for the prediction of overall survival in patients with bladder cancer prior to radical cystectomy

Woźnicki P, Laqua FC, Messmer K, Kunz GW, Stief C, Nörenberg D, Schreier A, Wójcik J, Rübenthaler J, Ingrisch M, Ricke J, Buchner A, Schulz G, Gresser E

Cancers, 2022, 14 (18), 4449; https://doi.org/10.3390/cancers14184449

Tabelle 3. Ergebnisse der integrierten AUCs über 1-7 Jahre Follow-up. Brier score: Metrik, um die Genauigkeit probabilistischer Vorhersagen zu messen, C-index - Concordance Index: Metrik für die Bewertung einer Vorhersage von Modellen, y – years: Jahre. Aus Woźnicki et al., 2022; https://doi.org/10.3390/cancers14184449.

Ein Model aus der Kombination klinischer und radiomischer Features aller intra- und peritumoralen Regionen erreichte die beste Prädiktion mit einer mittleren integrierten AUC über den Zeitraum von Jahr 1-7 nach radikaler Zystektomie von 0.785 (95% CI: 0.648-0.891), siehe **Tabelle 3** und **Abbildung 10**.

Abbildung 10 wurde aus Copyright Gründen entfernt.

Siehe Originalpublikation:

Radiomics for the prediction of overall survival in patients with bladder cancer prior to radical cystectomy

Woźnicki P, Laqua FC, Messmer K, Kunz GW, Stief C, Nörenberg D, Schreier A, Wójcik J, Rübenthaler J, Ingrisch M, Ricke J, Buchner A, Schulz G, Gresser E

Cancers, 2022, 14 (18), 4449; https://doi.org/10.3390/cancers14184449

Abbildung 10. Vergleich der AUCs zu verschiedenen Zeitpunkten des Follow-up-Zeitraumes von 1-7 Jahren nach radikaler Zystektomie im Vergleich zu den mittleren AUCs (gestrichelte Linien). Aus Woźnicki et al., 2022; https://doi.org/10.3390/cancers14184449.

Das kombinierte Model konnte Patienten in high-risk und low-risk Gruppen stratifizieren, die ein signifikant verschiedenen Gesamtüberleben nach radikaler Zystektomie zeigten (p < 0.001), siehe **Abbildung 11**.

Abbildung 11 wurde aus Copyright Gründen entfernt.

Siehe Originalpublikation:

Radiomics for the prediction of overall survival in patients with bladder cancer prior to radical cystectomy

Woźnicki P, Laqua FC, Messmer K, Kunz GW, Stief C, Nörenberg D, Schreier A, Wójcik J, Rübenthaler J, Ingrisch M, Ricke J, Buchner A, Schulz G, Gresser E

Cancers, 2022, 14 (18), 4449; https://doi.org/10.3390/cancers14184449

Abbildung 11. Kaplan-Meyer-Analyse des kombiniert klinisch-radiomischen Models zur Stratifizierung in highrisk und low-risk Gruppen. Aus Woźnicki et al., 2022; https://doi.org/10.3390/cancers14184449.

Schlussfolgernd kann die durch radiomische Modelle gewonnene prognostische Information für eine frühe prä-operative Risikoeinschätzung der Patienten mit Harnblasenkarzinomen genutzt werden und somit das Therapie- und Follow-up-Management verbessern.

2.6 Radiomische Modelle zeigen eine hohe Variabilität der Performance in der Detektion von klinisch signifikanten Prostatakarzinomen in heterogenen MRT – Datensätzen

Originalarbeit 6

Performance variability of radiomics machine learning models for the detection of clinically significant prostate cancer in heterogeneous MRI datasets

Gresser E*, Schachtner B*, Stueber AT, Solyanik O, Schreier A, Huber T, Froelich MF, Magistro G, Kretschmer A, Stief C, Ricke J, Ingrisch M*, Nörenberg D*

Quantitative Imaging in Medicine and Surgery, 2022, 12 (11), 4990-5003; doi: 10.21037/qims-22-265.

Die Literatur zur radiomischen Stratifizierung der klinisch signifikanten von klinisch nicht signifikanten Prostatakarzinome zeigt größtenteils vielversprechende Performances (Fehr et al., 2015; Wang et al., 2017). Jedoch herrscht ein Mangel an Validierungsstudien der publizierten Ergebnisse anhand realer Datensätzen und in klinischen Scenarios (Castillo T. et al., 2020; Spohn et al., 2021; Twilt et al., 2021). In dieser Originalarbeit wurde eine Analyse der Robustheit von radiomischen Modellen basierend auf einem heterogenen Datensatz aller in der Klinik konsekutiv bei suspekter Prostataläsion (PI-RADS Score ≥ 3) mittels Biopsie abgeklärter Patienten durchgeführt. Eingeschlossen wurden 142 Patienten mit einer suspekten Läsion der Prostata in der peripheren oder transitionalen Zone in einer biparametrischen oder multiparametrischen 1,5T- oder 3T- Prostata-MRT, einer vorhandenen pathohistologischen Charakterisierung sowie einem vorhandenem Prostata-spezifischem Antigen (PSA)-Wert. Als Grundlage für die Extraktion und Analyse von Features dienten manuelle Segmentationen der suspekten Prostataläsionen (Software MITK), siehe Abbildung12. Die Läsionen wurden dann bezüglich eines vorliegenden klinisch signifikanten versus nicht signifikanten Prostatakarzinoms charakterisiert und mit dem Referenzstandard der Pathologie sowie mit den konventionellen Bildparametern Prostate Imaging Reporting & Data System (PI-RADS), mean Apparent Diffusion Coefficient (mADC) und PSA-Dichte (PSAD) verglichen. Der heterogene Datensatz umfasste Bildakquisitionen aus 14 verschiedenen Institutionen mit 7 verschiedenen

^{*}these authors contributed equally.

Scanner-Typen, was der Realität in einer Klinik mit Prostata-Zentrum entspricht, die auch zur weiteren Abklärung Patientenzuweisungen mit bereits extern akquirierter Bildgebung erhält.

Abbildung 12 wurde aus Copyright Gründen entfernt.

Siehe Originalpublikation:

Performance variability of radiomics machine learning models for the detection of clinically significant prostate cancer in heterogeneous MRI datasets

Gresser E*, Schachtner B*, Stueber AT, Solyanik O, Schreier A, Huber T, Froelich MF, Magistro G, Kretschmer A, Stief C, Ricke J, Ingrisch M*, Nörenberg D*

*these authors contributed equally.

Quantitative Imaging in Medicine and Surgery, 2022, 12 (11), 4990-5003; doi: 10.21037/qims-22-265.

Abbildung 12. Segmentierung der Prostata (gelb), peripheren Zone (rot) und einer suspekten Läsion (blau) in T2w-Sequenz (A/B) und DWI (C/D). Beispiel eines 73-Jährigen mit einer PI-RADS 4 Läsion der peripheren posterolateralen Zone links, Histologie nach Prostatektomie Gleason 3+4. Aus Gresser et al., 2022; doi: 10.21037/qims-22-265.

Insgesamt wurden 1482 quantitative Form-, Textur- und Intensitäts-Features aus T2w- und ADC-Bildern extrahiert und mittels Random forest sowie logistischer Regression analysiert. Die Ergebnisse aus einem fünffachen Kreuzvalidierungsverfahren der Modelle wurden zu den Parametern mADC, PI-RADS und PSAD verglichen (**Abbildung 13**).

Abbildung 13 wurde aus Copyright Gründen entfernt.

Siehe Originalpublikation:

Performance variability of radiomics machine learning models for the detection of clinically significant prostate cancer in heterogeneous MRI datasets

Gresser E*, Schachtner B*, Stueber AT, Solyanik O, Schreier A, Huber T, Froelich MF, Magistro G, Kretschmer A, Stief C, Ricke J, Ingrisch M*, Nörenberg D*

*these authors contributed equally.

Quantitative Imaging in Medicine and Surgery, 2022, 12 (11), 4990-5003; doi: 10.21037/qims-22-265.

Abbildung 13. Radiomischer Workflow der Studie. Aus Gresser et al., 2022; doi: 10.21037/qims-22-265.

Es wurden dann Methoden des Ausgleichs von Biases bzw. Unterschieden der Gruppen angewandt und die Robustheit der Ergebnisse systematisch evaluiert und dargestellt (Abbildung 14). Die trainierten Modelle zeigten AUCs zwischen 0.78 und 0.83 in der

Klassifizierung von klinisch signifikanten Prostatakarzinomen. Trotz der genutzten Methoden der Mitigation zeigte sich eine hohe Variabilität der Ergebnisse. Im Durchschnitt erreichten die radiomischen Modelle eine – wenn auch nicht signifikant - bessere Performance als die klinischen Parameter PI-RADS (AUC=0.78), mADC (AUC=0.71) und PSAD (AUC=0.63), siehe **Tabelle 4**.

Abbildung 14 wurde aus Copyright Gründen entfernt.

Siehe Originalpublikation:

Performance variability of radiomics machine learning models for the detection of clinically significant prostate cancer in heterogeneous MRI datasets

Gresser E*, Schachtner B*, Stueber AT, Solyanik O, Schreier A, Huber T, Froelich MF, Magistro G, Kretschmer A, Stief C, Ricke J, Ingrisch M*, Nörenberg D*

*these authors contributed equally.

Quantitative Imaging in Medicine and Surgery, 2022, 12 (11), 4990-5003; doi: 10.21037/qims-22-265.

Abbildung 14. Ergebnisse aus den Trainingskonfigurationen. Gezeigt sind die AUCs aller fünf Kreuzvalidierungen der radiomischen Modelle sowie der konventionellen Parameter PI-RADS, mADC und PSAD (farbige Punkte) sowie die jeweils mittlere Performance (schwarze Linie). Aus Gresser et al., 2022; doi: 10.21037/qims-22-265.

Tabelle 4 wurde aus Copyright Gründen entfernt.

Siehe Originalpublikation:

Performance variability of radiomics machine learning models for the detection of clinically significant prostate cancer in heterogeneous MRI datasets

Gresser E*, Schachtner B*, Stueber AT, Solyanik O, Schreier A, Huber T, Froelich MF, Magistro G, Kretschmer A, Stief C, Ricke J, Ingrisch M*, Nörenberg D*

*these authors contributed equally.

Quantitative Imaging in Medicine and Surgery, 2022, 12 (11), 4990-5003; doi: 10.21037/qims-22-265.

Tabelle 4. Mittlere AUCs und Ergebnisse der Kreuzvalidierungen sowie P-Werte des Vergleichs der Klassifikationsmodelle zum Model mit der besten Performance "cw | mRMR(100)". Aus Gresser et al., 2022; doi: 10.21037/qims-22-265.

Zusammengefasst ist die klinische Anwendbarkeit radiomischer Modelle in der Klassifizierung des Prostatakarzinoms in heterogenen MRT-Datensätzen aufgrund einer hohen Variabilität der Ergebnisse mit entsprechend geringer Reproduzierbarkeit eingeschränkt, was die klinische Anwendbarkeit einschränkt und daher transparenter diskutiert werden sollte.

2.7 Reduktion der Anzahl von Röntgen-Thorax Untersuchungen auf den Intensivstationen durch die Implementierung eines strukturierten Indikationskataloges

Originalarbeit 7

REDUCE – Indication catalogue based ordering of chest radiographs in intensive care units

Gresser E, Reich J, Stüber AT, Stahl R, Schinner R, Ingrisch M, Peller M, Schroeder I, Kunz WG, Vogel F, Irlbeck M, Ricke J, Puhr-Westerheide D.

Journal of Critcal Care, 2022, 10, 69; doi: 10.1016/j.jcrc.2022.154016

Tägliche bzw. übermäßige Röntgen-Thorax Untersuchungen werden auf Intensivstationen heutzutage immer noch in vielen Kliniken routinemäßig durchgeführt (Gershengorn et al., 2018). Intensivmediziner versprechen sich möglicherweise wichtige Aussagen bezüglich des klinischen Verlaufs durch die repetitiven Röntgenbilder und fürchten, relevante Findings zu verpassen oder zu spät zu diagnostizieren. In den letzten Jahrzehnten wurde in Studien jedoch belegt, dass diese repetitiven Untersuchungen keinen zusätzlichen klinischen Nutzen erbringen und möglicherweise mit hohen Risiken einhergehen können. Darunter fallen eine unnötig hohe Strahlenexposition der Patienten und des medizinischen Personals, das Risiko für Materialdislokation beispielsweise des Tubus oder zentraler Gefäßzugänge bei der Lagerung für die Untersuchung und die Ausbreitung nosokomialer Infektionen (Gargani & Picano, 2015; Graat et al., 2007; Hejblum et al., 2009; Hendrikse et al., 2007; Levin et al., 2009; Tonna et al., 2018). Es wurden daraufhin durch das American Collage of Radiology eine Reihe an Röntgen-Thorax eine Untersuchung Empfehlungen verfasst, wann intensivmedizinisch betreuten Patienten durchgeführt werden sollte (Laroia et al., 2021). Diese bieten jedoch einen relativ großen Interpretationsspielraum und wurden klinisch nicht ausgiebig in praktischen Umsetzung auf eine mögliche gefahrlose Reduktion Röntgenuntersuchungen evaluiert. In dieser monozentrischen, gemischt prospektiven und retrospektiven Kohortenstudie mit 857 Intensivpatienten wurde daher der klinische Nutzen von wiederholten routinemäßig durchgeführten Röntgen-Thorax Untersuchung nach bisherigem Status-quo untersucht und mit einem neu eingeführten restriktiveren Vorgehen verglichen. Das bisherige Vorgehen der teilnehmenden Intensivstationen wurde anhand einer retrospektiven Kohorte analysiert (n=415 Patienten), die Röntgen-Thorax Aufnahmen nach dem Ermessen des behandelnden Intensivmediziners erhalten hatten. In einem anschließenden prospektiven Studienarm (n=442 Patienten) wurde ein im Rahmen dieser Studie entwickelter Indikationskataloge angewandt, der zuvor interdisziplinär zwischen Intensivmedizinern und Radiologen diskutiert und gemeinsam erstellt wurde (**Abbildung 15**).

Abbildung 15 wurde aus Copyright Gründen entfernt.

Siehe Originalpublikation:

REDUCE – Indication catalogue based ordering of chest radiographs in intensive care units

Gresser E, Reich J, Stüber AT, Stahl R, Schinner R, Ingrisch M, Peller M, Schroeder I, Kunz WG, Vogel F,

Irlbeck M, Ricke J, Puhr-Westerheide D.

Journal of Critcal Care, 2022, 10, 69; doi: 10.1016/j.jcrc.2022.154016

Abbildung 15. Indikationskatalog von Röntgen-Thorax Untersuchungen mit vorgegebenen Kategorien: Neuaufnahme auf Intensivstation, Einbringen oder Entfernen von Fremdmaterial und Zustandsverschlechterung ohne anderweitig erklärbare Ursache. Aus Gresser et al., 2022; doi: 10.1016/j.jcrc.2022.154016.

Im prospektiven Studienarm konnte eine signifikante Reduktion der Röntgen-Thorax Untersuchungen um ca. 29% im Vergleich zur retrospektiven Kontrollgruppe aufgezeichnet werden, die zu einer signifikanten Reduktion der Strahlenexposition bei vergleichbaren Überlebensraten und Komplikationsraten führte. Dies zeigte sich auch für eine Subgruppenanalyse mit Patienten, die nicht zur kurzfristigen Überwachung, sondern länger als 24 Stunden auf den Intensivstationen betreut wurden (**Abbildung 16**). Auch in den Subgruppen mit besonders schwer erkrankten Patienten (SOFA-Score ≥ 10, Horovitz-Index ≤ 200 mmHg) wurde eine effektive Reduktion der Röntgen-Thorax Untersuchungen durch Anwendung des Indikationskatalog erzielt, ohne dass sich die Patientensicherheit gefährdet zeigte.

Abbildung 16 wurde aus Copyright Gründen entfernt.

Siehe Originalpublikation:

REDUCE – Indication catalogue based ordering of chest radiographs in intensive care units

Gresser E, Reich J, Stüber AT, Stahl R, Schinner R, Ingrisch M, Peller M, Schroeder I, Kunz WG, Vogel F,

Irlbeck M, Ricke J, Puhr-Westerheide D.

Journal of Critcal Care, 2022, 10, 69; doi: 10.1016/j.jcrc.2022.154016

Abbildung 16. Box Plots und Überlebensanalyse. A, B, C, D) Routine (retrospektive) Gruppe in grün, restriktive (prospektive) Gruppe in blau, die Werte zeigen Median, die Box Plots zeigen den Interquartilenabstand. A) Anzahl der Röntgen-Thorax Untersuchungen pro Tag in der gesamten Kohorte, p = 0.112. B) Strahlendosis durch die Röntgen-Thorax Untersuchungen, p = 0.003. C) Anzahl der Röntgen-Thorax Untersuchungen pro Tag in der Kohorte mit mind. 24 h Intensivaufenthalt, p < 0.001. D) Strahlendosis durch die Röntgen-Thorax Untersuchungen in der 24 h plus Kohorte, p < 0.001. E) Überlebensanalyse beider Gruppen (Kaplan-Meier) bis zu 3 Wochen nach Aufnahme. Der einseitige, gewichtete Log-Rank Test zeigte die nicht-Unterlegenheit der restriktiven Gruppe. F) Patienten (in %) mit Notwendigkeit einer Re-Intubation oder erneuten Aufnahme auf die Intensivstation nach Entlassung für die Gesamtkohorte und die > 24 h Kohorte, keine signifikanten Unterschiede. G, H) Median und Interquartilenabstand der Aufenthaltsdauer auf Intensivstation und der Beatmungsstunden für die Gesamtkohorte und die > 24 h Kohorte, keine signifikanten Unterschiede. Aus Gresser et al., 2022; doi: 10.1016/j.jerc.2022.154016.

Es zeigte sich, dass der Einsatz des Indikationskatalogs eine nachhaltige Reduktion der Untersuchungen über den Studienzeitraum hinaus bewirkte (Abbildung 17). Zusammenfassend konnte durch diese Studie nachhaltig eine klinisch sinnvolle und relevante Reduktion der Röntgen-Thorax Untersuchungen auf den teilnehmenden Intensivstationen durch den Einsatz eines interdisziplinär erstellten Indikationskatalogs erreicht werden, ohne dass eine Patientengefährdung eintrat. Das Ressourcenmanagement einer Klinik kann dadurch verbessert und potenzielle Schädigungen durch ionisierende Strahlung und durch das Handling der vulnerablen Patienten verhindert werden.

Abbildung 17 wurde aus Copyright Gründen entfernt.

Siehe Originalpublikation:

REDUCE – Indication catalogue based ordering of chest radiographs in intensive care units

Gresser E, Reich J, Stüber AT, Stahl R, Schinner R, Ingrisch M, Peller M, Schroeder I, Kunz WG, Vogel F,

Irlbeck M, Ricke J, Puhr-Westerheide D.

Journal of Critcal Care, 2022, 10, 69; doi: 10.1016/j.jcrc.2022.154016

Abbildung 17. Anzahl der durchgeführten Röntgen-Thorax Untersuchungen im Zeitverlauf, vor Studienbeginn (grau), während des retrospektiven Zeitraums (grün), während der prospektiven Zeitspanne (blau) und nach dem Studienzeitraum (grau). Der Tagesdurchschnitt wird durch die Linie angezeigt, die Box Plots zeigen den Interquartilenabstand. Aus Gresser et al., 2022; doi: 10.1016/j.jcrc.2022.154016.

3. Abkürzungsverzeichnis

AI - Artificial Intelligence

ARDS - Acute Respiratory Distress Syndrome

AUC - Area under the ROC Curve

CI - Konfidenzintervall

COVID-19 - Corona Virus Disease 2019

CPAP - Continuous Positive Airway Pressure

ECMO - Extrakorporalen Membranoxygenierung

ICU – Intensive Care Unit

mADC - mean Apparent Diffusion Coefficient

MITK - Medical Imaging Interaction Toolkit

ML - Machine Learnings

PA-to-AA - Pulmonary Artery to Ascending Aorta

PACS - Picture Archiving and Communication System

PCR - Polymerase Kettenreaktion

PI-RADS - Prostate Imaging Reporting & Data System

PSA - Prostata-spezifisches Antigen

PSAD - PSA-Dichte

ROC - Receiver Operating Characteristics

SOFA Score - Sequential Organ Failure Assessment Score

4. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. ROC-Analysen für die Prädiktion der Notwendigkeit einer	Seite 11
ECMO-Therapie mit Youden-Index, Sensitivität und Spezifität.	
Tabelle 2. Multivariate binär logistische Regression zur Prädiktion der	Seite 13
Krankenhausmortalität (n=75 COVID-19 Intensivpatienten).	
Tabelle 3. Ergebnisse der integrierten AUCs über 1-7 Jahre Follow-up.	Seite 20
Tabelle 4. Mittlere AUCs und Ergebnisse der Kreuzvalidierungen sowie	Seite 23
P-Werte des Vergleichs der Klassifikationsmodelle zum Model mit der besten	
Performance "cw mRMR(100)".	

5. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. IV-Risikoscore: Flow Chart der Entwicklung des ordinalen Punkte Scoringmodells.	Seite 7
Abbildung 2. CT- Thorax IV Risikoscore Analyse.	Seite 8
Abbildung 3. Computergestützte AI-basierte Auswertung der entzündlichen Lungenveränderungen mit farbcodierter Darstellung der betroffenen Areale.	Seite 10
Abbildung 4. ROC-Kurven für SOFA-Score und prozentuale Lungenbeteiligung in der CT-Thorax bei Aufnahme für die Vorhersage der Notwendigkeit einer ECMO-Therapie.	Seite 11
Abbildung 5. SOFA-Score bei Aufnahme für überlebende (Quadrate) und nicht überlebende (Dreiecke) Patienten.	Seite 13
Abbildung 6. ROC-Kurven für die Prädiktion der Krankenhausmortalität.	Seite 14
Abbildung 7. Manuelle und automatisierte Lymphknotensegmentierung in der prä-operativen CT-Bildgebung.	Seite 16
Abbildung 8. ROC-Kurven der Prädiktion des Lymphknotenstatus.	Seite 17
Abbildung 9. Workflow der Studie.	Seite 19
Abbildung 10. Vergleich der AUCs zu verschiedenen Zeitpunkten des Follow-up-Zeitraumes von 1-7 Jahren nach radikaler Zystektomie im Vergleich zu den mittleren AUCs	Seite 20

Abbildung 11. Kaplan-Meyer-Analyse des kombiniert klinisch-radiomischen Models zur Stratifizierung in high-risk und low-risk Gruppen.	Seite 20
Abbildung 12. Segmentierung der Prostata (gelb), peripheren Zone (rot) und einer suspekten Läsion (blau) in T2w-Sequenz (A/B) und DWI (C/D).	Seite 22
Abbildung 13. Radiomischer Workflow der Studie.	Seite 22
Abbildung 14. Ergebnisse aus den Trainingskonfigurationen.	Seite 23
Abbildung 15. Indikationskatalog von Röntgen-Thorax Untersuchungen mit vorgegebenen Kategorien: Neuaufnahme auf Intensivstation, Einbringen oder Entfernen von Fremdmaterial und Zustandsverschlechterung ohne anderweitig erklärbare Ursache.	Seite 25
Abbildung 16. Box Plots und Überlebensanalyse.	Seite 26
Abbildung 17. Anzahl der durchgeführten Röntgen-Thorax Untersuchungen im Zeitverlauf, vor Studienbeginn (grau), während des retrospektiven Zeitraums (grün),	Seite 27

während der prospektiven Zeitspanne (blau) und nach dem Studienzeitraum (grau).

6. Literaturverzeichnis

- Abate, S. M., Ahmed Ali, S., Mantfardo, B., & Basu, B. (2020). Rate of Intensive Care Unit admission and outcomes among patients with coronavirus: A systematic review and Meta-analysis. *PLOS ONE*, *15*(7), e0235653. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0235653
- Aerts, H. J. W. L. (2016). The Potential of Radiomic-Based Phenotyping in Precision Medicine:

 A Review. *JAMA Oncology*, 2(12), 1636–1642.

 https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.2631
- Ahmad, F. B., Cisewski, J. A., Miniño, A., & Anderson, R. N. (2021). Provisional Mortality Data—United States, 2020. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 70(14), 519–522. https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7014e1
- American Cancer Society. (2022). Cancer Facts & Figures 2022. *American Cancer Society Journal*. https://www.cancer.org/cancer/bladder-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html#references
- Armstrong, R. A., Kane, A. D., & Cook, T. M. (2020). Outcomes from intensive care in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis of observational studies.

 Anaesthesia, 75(10), 1340–1349. https://doi.org/10.1111/anae.15201
- Aziz, A., Gierth, M., Fritsche, H. M., May, M., Otto, W., Denzinger, S., Wieland, W. F., Merseburger, A., Riedmiller, H., Kocot, A., & Burger, M. (2013). Oncological outcome of primary versus secondary muscle-invasive bladder cancer is comparable after radical cystectomy. *Urologia Internationalis*, 91(1), 97–102. https://doi.org/10.1159/000350232
- Badulak, J., Antonini, M. V., Stead, C. M., Shekerdemian, L., Raman, L., Paden, M. L.,
 Agerstrand, C., Bartlett, R. H., Barrett, N., Combes, A., Lorusso, R., Mueller, T., Ogino,
 M. T., Peek, G., Pellegrino, V., Rabie, A. A., Salazar, L., Schmidt, M., Shekar, K., ...

- Brodie, D. (2021). ECMO for COVID-19: Updated 2021 Guidelines from the Extracorporeal Life Support Organization (ELSO). *ASAIO Journal*, *Publish Ahead of Print*. https://doi.org/10.1097/MAT.0000000000001422
- Boccia, S., Ricciardi, W., & Ioannidis, J. P. A. (2020). What Other Countries Can Learn From Italy During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Internal Medicine*, 180(7), 927–928. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.1447
- Borhani, S., Borhani, R., & Kajdacsy-Balla, A. (2022). Artificial intelligence: A promising frontier in bladder cancer diagnosis and outcome prediction. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 171, 103601. https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2022.103601
- Castillo T., J. M., Arif, M., Niessen, W. J., Schoots, I. G., & Veenland, J. F. (2020). Automated Classification of Significant Prostate Cancer on MRI: A Systematic Review on the Performance of Machine Learning Applications. *Cancers*, 12(6), 1606. https://doi.org/10.3390/cancers12061606
- Chan, A. L., Juarez, M. M., Shelton, D. K., MacDonald, T., Li, C.-S., Lin, T.-C., & Albertson, T. E. (2011). Novel computed tomographic chest metrics to detect pulmonary hypertension. *BMC Medical Imaging*, 11, 7. https://doi.org/10.1186/1471-2342-11-7
- Chang, S. S., Bochner, B. H., Chou, R., Dreicer, R., Kamat, A. M., Lerner, S. P., Lotan, Y., Meeks, J. J., Michalski, J. M., Morgan, T. M., Quale, D. Z., Rosenberg, J. E., Zietman, A. L., & Holzbeierlein, J. M. (2017). Treatment of Non-Metastatic Muscle-Invasive Bladder Cancer: AUA/ASCO/ASTRO/SUO Guideline. *The Journal of Urology*, 198(3), 552–559. https://doi.org/10.1016/j.juro.2017.04.086
- Chiti, A., & Menu, Y. (2020). Radiology and nuclear medicine: Advancing together in the era of precision medicine. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 47(3), 517–518. https://doi.org/10.1007/s00259-019-04565-4
- Crozier, J., Papa, N., Perera, M., Ngo, B., Bolton, D., Sengupta, S., & Lawrentschuk, N. (2019).

 Comparative sensitivity and specificity of imaging modalities in staging bladder cancer

- prior to radical cystectomy: A systematic review and meta-analysis. *World Journal of Urology*, 37(4), 667–690. https://doi.org/10.1007/s00345-018-2439-8
- Edwards, P. D., Bull, R. K., & Coulden, R. (1998). CT measurement of main pulmonary artery diameter. *The British Journal of Radiology*, 71(850), 1018–1020. https://doi.org/10.1259/bjr.71.850.10211060
- Fagiuoli, S., Lorini, F. L., & Remuzzi, G. (2020). Adaptations and Lessons in the Province of Bergamo. *New England Journal of Medicine*, 382(21), e71. https://doi.org/10.1056/NEJMc2011599
- Fehr, D., Veeraraghavan, H., Wibmer, A., Gondo, T., Matsumoto, K., Vargas, H. A., Sala, E., Hricak, H., & Deasy, J. O. (2015). Automatic classification of prostate cancer Gleason scores from multiparametric magnetic resonance images. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 112(46), E6265-6273. https://doi.org/10.1073/pnas.1505935112
- Frączek, M., Kamecki, H., Kamecka, A., Sosnowski, R., Sklinda, K., Czarniecki, M., Królicki, L., & Walecki, J. (2018). Evaluation of lymph node status in patients with urothelial carcinoma—still in search of the perfect imaging modality: A systematic review.

 *Translational Andrology and Urology, 7(5), 783–803.

 https://doi.org/10.21037/tau.2018.08.28
- Gao, Y., Ding, M., Dong, X., Zhang, J., Kursat Azkur, A., Azkur, D., Gan, H., Sun, Y., Fu, W., Li, W., Liang, H., Cao, Y., Yan, Q., Cao, C., Gao, H., Brüggen, M., Veen, W., Sokolowska, M., Akdis, M., & Akdis, C. A. (2021). Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. *Allergy*, 76(2), 428–455. https://doi.org/10.1111/all.14657
- Gargani, L., & Picano, E. (2015). The risk of cumulative radiation exposure in chest imaging and the advantage of bedside ultrasound. *Critical Ultrasound Journal*, 7(1), 4. https://doi.org/10.1186/s13089-015-0020-x

- Gershengorn, H. B., Wunsch, H., Scales, D. C., & Rubenfeld, G. D. (2018). Trends in Use of Daily Chest Radiographs Among US Adults Receiving Mechanical Ventilation. *JAMA Network Open*, 1(4), e181119. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2018.1119
- Gillies, R. J., Kinahan, P. E., & Hricak, H. (2016). Radiomics: Images Are More than Pictures,

 They Are Data. *Radiology*, 278(2), 563–577.

 https://doi.org/10.1148/radiol.2015151169
- Graat, M. E., Kröner, A., Spronk, P. E., Korevaar, J. C., Stoker, J., Vroom, M. B., & Schultz, M. J. (2007). Elimination of daily routine chest radiographs in a mixed medical–surgical intensive care unit. *Intensive Care Medicine*, 33(4), 639–644. https://doi.org/10.1007/s00134-007-0542-1
- Grasselli, G., Greco, M., Zanella, A., Albano, G., Antonelli, M., Bellani, G., Bonanomi, E., Cabrini, L., Carlesso, E., Castelli, G., Cattaneo, S., Cereda, D., Colombo, S., Coluccello, A., Crescini, G., Forastieri Molinari, A., Foti, G., Fumagalli, R., Iotti, G. A., ... Zoia, E. (2020). Risk Factors Associated With Mortality Among Patients With COVID-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy. *JAMA Internal Medicine*, *180*(10), 1345. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.3539
- Hasan, S. S., Capstick, T., Ahmed, R., Kow, C. S., Mazhar, F., Merchant, H. a, & Zaidi, S. T. R. (2020). Mortality in COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome and corticosteroids use: A systematic review and meta-analysis. *Expert Review of Respiratory Medicine*, 14(11), 1149–1163. https://doi.org/10.1080/17476348.2020.1804365

- Hejblum, G., Chalumeau-Lemoine, L., Ioos, V., & BoÃ, P.-Y. (2009). Comparison of routine and on-demand prescription of chest radiographs in mechanically ventilated adults: A multicentre, cluster-randomised, two-period crossover study. *Lancet*, *374*, 7.
- Hendrikse, K. A., Gratama, J. W. C., ten Hove, W., Rommes, J. H., Schultz, M. J., & Spronk, P. E. (2007). Low Value of Routine Chest Radiographs in a Mixed Medical-Surgical ICU. *Chest*, *132*(3), 823–828. https://doi.org/10.1378/chest.07-1162
- Horn, T., Zahel, T., Adt, N., Schmid, S. C., Heck, M. M., Thalgott, M. K., Hatzichristodoulou,
 G., Haller, B., Autenrieth, M., Kübler, H. R., Gschwend, J. E., Holzapfel, K., & Maurer,
 T. (2016). Evaluation of Computed Tomography for Lymph Node Staging in Bladder
 Cancer Prior to Radical Cystectomy. *Urologia Internationalis*, 96(1), 51–56.
 https://doi.org/10.1159/000440889
- Hosny, A., Parmar, C., Quackenbush, J., Schwartz, L. H., & Aerts, H. J. W. L. (2018). Artificial intelligence in radiology. *Nature Reviews. Cancer*, 18(8), 500–510. https://doi.org/10.1038/s41568-018-0016-5
- Hsu, C.-Y., Lai, C.-C., Yeh, Y.-P., Chang-Chuan, C., & Chen, H.-H. (2021). Progression from Pneumonia to ARDS as a Predictor for Fatal COVID-19. *Journal of Infection and Public Health*, *14*(4), 504–507. https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.12.026
- Huang, Y., Lu, Y., Huang, Y.-M., Wang, M., Ling, W., Sui, Y., & Zhao, H.-L. (2020). Obesity in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Metabolism*, *113*, 154378. https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154378
- Immovilli, P., Morelli, N., Antonucci, E., Radaelli, G., Barbera, M., & Guidetti, D. (2020). COVID-19 mortality and ICU admission: The Italian experience. *Critical Care*, 24(1), 228. https://doi.org/10.1186/s13054-020-02957-9
- Isensee, F., Jaeger, P. F., Kohl, S. A. A., Petersen, J., & Maier-Hein, K. H. (2021). nnU-Net: A self-configuring method for deep learning-based biomedical image segmentation.

 Nature Methods, 18(2), 203–211. https://doi.org/10.1038/s41592-020-01008-z

- Kang, M., Kim, H. S., Jeong, C. W., Kwak, C., Kim, H. H., & Ku, J. H. (2015). Prognostic factors for conditional survival in patients with muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder treated with radical cystectomy. *Scientific Reports*, 5(1), 12171. https://doi.org/10.1038/srep12171
- Karagiannidis, C., Mostert, C., Hentschker, C., Voshaar, T., Malzahn, J., Schillinger, G., Klauber, J., Janssens, U., Marx, G., Weber-Carstens, S., Kluge, S., Pfeifer, M., Grabenhenrich, L., Welte, T., & Busse, R. (2020). Case characteristics, resource use, and outcomes of 10 021 patients with COVID-19 admitted to 920 German hospitals: An observational study. *The Lancet Respiratory Medicine*, 8(9), 853–862. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30316-7
- Kaufman, D. S., Shipley, W. U., & Feldman, A. S. (2009). Bladder cancer. *Lancet (London, England)*, 374(9685), 239–249. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60491-8
- Kim, H., Kim, M., Kwak, C., Kim, H. H., & Ku, J. H. (2014). Prognostic significance of lymphovascular invasion in radical cystectomy on patients with bladder cancer: A systematic review and meta-analysis. *PloS One*, 9(2), e89259. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0089259
- Lambin, P., Leijenaar, R. T. H., Deist, T. M., Peerlings, J., de Jong, E. E. C., van Timmeren, J.,
 Sanduleanu, S., Larue, R. T. H. M., Even, A. J. G., Jochems, A., van Wijk, Y.,
 Woodruff, H., van Soest, J., Lustberg, T., Roelofs, E., van Elmpt, W., Dekker, A.,
 Mottaghy, F. M., Wildberger, J. E., & Walsh, S. (2017). Radiomics: The bridge between
 medical imaging and personalized medicine. *Nature Reviews Clinical Oncology*,
 14(12), 749–762. https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2017.141
- Laroia, A. T., Donnelly, E. F., Henry, T. S., Berry, M. F., Boiselle, P. M., Colletti, P. M., Kuzniewski, C. T., Maldonado, F., Olsen, K. M., Raptis, C. A., Shim, K., Wu, C. C., & Kanne, J. P. (2021). ACR Appropriateness Criteria® Intensive Care Unit Patients.

- Journal of the American College of Radiology, 18(5), S62–S72. https://doi.org/10.1016/j.jacr.2021.01.017
- Levin, P. D., Shatz, O., Sviri, S., Moriah, D., Or-Barbash, A., Sprung, C. L., Moses, A. E., & Block, C. (2009). Contamination of Portable Radiograph Equipment With Resistant Bacteria in the ICU. *Chest*, *136*(2), 426–432. https://doi.org/10.1378/chest.09-0049
- Li, K., Wu, J., Wu, F., Guo, D., Chen, L., Fang, Z., & Li, C. (2020). The Clinical and Chest CT Features Associated With Severe and Critical COVID-19 Pneumonia: *Investigative Radiology*, 55(6), 327–331. https://doi.org/10.1097/RLI.000000000000000072
- Li, Y., Diao, F., Shi, S., Li, K., Zhu, W., Wu, S., & Lin, T. (2018). Computed tomography and magnetic resonance imaging evaluation of pelvic lymph node metastasis in bladder cancer. *Chinese Journal of Cancer*, *37*(1), 3. https://doi.org/10.1186/s40880-018-0269-0
- Liu, Z., Wang, S., Dong, D., Wei, J., Fang, C., Zhou, X., Sun, K., Li, L., Li, B., Wang, M., & Tian, J. (2019). The Applications of Radiomics in Precision Diagnosis and Treatment of Oncology: Opportunities and Challenges. *Theranostics*, *9*(5), 1303–1322. https://doi.org/10.7150/thno.30309
- Lopes-Pacheco, M., Silva, P. L., Cruz, F. F., Battaglini, D., Robba, C., Pelosi, P., Morales, M.
 M., Caruso Neves, C., & Rocco, P. R. M. (2021). Pathogenesis of Multiple Organ Injury in COVID-19 and Potential Therapeutic Strategies. *Frontiers in Physiology*, 12, 593223. https://doi.org/10.3389/fphys.2021.593223
- Pisano, E. D., & Garnett, L. R. (2019). Big Data and Radiology Research. *Journal of the American College of Radiology: JACR*, 16(9 Pt B), 1347–1350. https://doi.org/10.1016/j.jacr.2019.06.003
- Rayn, K. N., Hale, G. R., Grave, G. P.-L., & Agarwal, P. K. (2018). New therapies in nonmuscle invasive bladder cancer treatment. *Indian Journal of Urology: IJU: Journal of the Urological Society of India*, 34(1), 11–19. https://doi.org/10.4103/iju.IJU 296 17

- Rubin, G. D., Ryerson, C. J., Haramati, L. B., Sverzellati, N., Kanne, J. P., Raoof, S., Schluger, N. W., Volpi, A., Yim, J. J., Martin, I. B. K., Anderson, D. J., Kong, C., Altes, T., Bush, A., Desai, S. R., Goldin, O., Mo Goo, J., Humbert, M., Inoue, Y., ... Leung, A. N. (2020). The role of chest imaging in patient management during the covid-19 pandemic: A multinational consensus statement from the fleischner society. *Radiology*, 296(1), 172–180. https://doi.org/10.1148/radiol.2020201365
- Schmidt, M., Hajage, D., Lebreton, G., Monsel, A., Voiriot, G., Levy, D., Baron, E., Beurton, A., Chommeloux, J., Meng, P., Nemlaghi, S., Bay, P., Leprince, P., Demoule, A., Guidet, B., Constantin, J. M., Fartoukh, M., Dres, M., Combes, A., ... Morawiec, E. (2020). Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome associated with COVID-19: A retrospective cohort study. *The Lancet Respiratory Medicine*, 8(11), 1121–1131. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30328-3
- Soukup, V., Čapoun, O., Cohen, D., Hernández, V., Burger, M., Compérat, E., Gontero, P., Lam, T., Mostafid, A. H., Palou, J., van Rhijn, B. W. G., Rouprêt, M., Shariat, S. F., Sylvester, R., Yuan, Y., Zigeuner, R., & Babjuk, M. (2020). Risk Stratification Tools and Prognostic Models in Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A Critical Assessment from the European Association of Urology Non-muscle-invasive Bladder Cancer Guidelines Panel. *European Urology Focus*, 6(3), 479–489. https://doi.org/10.1016/j.euf.2018.11.005
- Spohn, S. K. B., Bettermann, A. S., Bamberg, F., Benndorf, M., Mix, M., Nicolay, N. H., Fechter, T., Hölscher, T., Grosu, R., Chiti, A., Grosu, A. L., & Zamboglou, C. (2021). Radiomics in prostate cancer imaging for a personalized treatment approach—Current aspects of methodology and a systematic review on validated studies. *Theranostics*, 11(16), 8027–8042. https://doi.org/10.7150/thno.61207

- Sun, M., Abdollah, F., Bianchi, M., Trinh, Q.-D., Shariat, S. F., Jeldres, C., Tian, Z., Hansen,
 J., Briganti, A., Graefen, M., Montorsi, F., Perrotte, P., & Karakiewicz, P. I. (2012).
 Conditional survival of patients with urothelial carcinoma of the urinary bladder treated with radical cystectomy. *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)*, 48(10), 1503–1511. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2011.11.024
- Tan, E., Song, J., Deane, A. M., & Plummer, M. P. (2021). Global Impact of Coronavirus Disease 2019 Infection Requiring Admission to the ICU. *Chest*, 159(2), 524–536. https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.10.014
- Tonna, J. E., Kawamoto, K., Presson, A. P., Zhang, C., Mone, M. C., Glasgow, R. E., Barton, R. G., Hoidal, J. R., & Anzai, Y. (2018). Single intervention for a reduction in portable chest radiography (pCXR) in cardiovascular and surgical/trauma ICUs and associated outcomes. *Journal of Critical Care*, 44, 18–23. https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2017.10.003
- Twilt, J. J., van Leeuwen, K. G., Huisman, H. J., Fütterer, J. J., & de Rooij, M. (2021). Artificial Intelligence Based Algorithms for Prostate Cancer Classification and Detection on Magnetic Resonance Imaging: A Narrative Review. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, 11(6), 959. https://doi.org/10.3390/diagnostics11060959
- Wang, J., Wu, C.-J., Bao, M.-L., Zhang, J., Wang, X.-N., & Zhang, Y.-D. (2017). Machine learning-based analysis of MR radiomics can help to improve the diagnostic performance of PI-RADS v2 in clinically relevant prostate cancer. *European Radiology*, 27(10), 4082–4090. https://doi.org/10.1007/s00330-017-4800-5
- Witjes, J. A., Bruins, H. M., Cathomas, R., Compérat, E. M., Cowan, N. C., Gakis, G., Hernández, V., Linares Espinós, E., Lorch, A., Neuzillet, Y., Rouanne, M., Thalmann, G. N., Veskimäe, E., Ribal, M. J., & van der Heijden, A. G. (2021). European Association of Urology Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer:

- Summary of the 2020 Guidelines. *European Urology*, 79(1), 82–104. https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.03.055
- Wong, V. K., Ganeshan, D., Jensen, C. T., & Devine, C. E. (2021). Imaging and Management of Bladder Cancer. *Cancers*, *13*(6), 1396. https://doi.org/10.3390/cancers13061396
- Zaim, S., Chong, J. H., Sankaranarayanan, V., & Harky, A. (2020). COVID-19 and Multiorgan Response. *Current Problems in Cardiology*, 45(8), 100618. https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2020.100618
- Zhang, J. J. Y., Lee, K. S., Ang, L. W., Leo, Y. S., & Young, B. E. (2020). Risk Factors for Severe Disease and Efficacy of Treatment in Patients Infected With COVID-19: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression Analysis. *Clinical Infectious Diseases*, 71(16), 2199–2206. https://doi.org/10.1093/cid/ciaa576
- Zhang, L., Wu, B., Zha, Z., Qu, W., Zhao, H., & Yuan, J. (2019). Clinicopathological factors in bladder cancer for cancer-specific survival outcomes following radical cystectomy:
 A systematic review and meta-analysis. BMC Cancer, 19(1), 716. https://doi.org/10.1186/s12885-019-5924-6
- Zhao, W., Zhong, Z., Xie, X., Yu, Q., & Liu, J. (2020). Relation Between Chest CT Findings and Clinical Conditions of Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia: A Multicenter Study. AJR. American Journal of Roentgenology, 214(5), 1072–1077. https://doi.org/10.2214/AJR.20.22976
- Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., Xiang, J., Wang, Y., Song, B., Gu, X., Guan, L., Wei, Y., Li, H., Wu, X., Xu, J., Tu, S., Zhang, Y., Chen, H., & Cao, B. (2020).
 Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *The Lancet*, 395(10229), 1054–1062. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3