

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

Direktor: Prof. Dr. med. Jens Ricke

**Künstliche Intelligenz in der Radiologie –
Einsatz in der Prävention**

Habilitationsschrift

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

vorgelegt von

Dr. med. Sergio Roman Grosu

2023

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitende Zusammenfassung.....	3
1.1 Künstliche Intelligenz in der Radiologie.....	3
1.2 Darmkrebsvorsorge mit Computertomographie-Kolonographie.....	4
1.3 Zerebrale Marklagerläsionen in der Magnetresonanztomographie.....	7
2. Themenrelevante wissenschaftliche Arbeiten.....	10
2.1 Auswertung von radiomischen Bildmerkmalen mit einem Random Forest Modell zur Unterscheidung zwischen benignen und prämaligen Kolonpolypen in der CT- Kolonographie.....	10
2.2 Anwendung von Convolutional Neural Networks für die Differenzierung zwischen benignen und prämaligen Kolonpolypen in der CT-Kolonographie.....	11
2.3 Dual-Energy basierte Reinigungsmodelle zur computergestützten Entfernung von kontrastmittelmarkierten Stuhlresten in der CT-Kolonographie.....	13
2.4 Identifikation von Risikofaktoren für zerebrale Marklagerläsionen mit Hilfe eines Elastic Net Modells.....	15
2.5 Volumina zerebraler Marklagerläsionen in Prädiabetes, Diabetes und Normoglykämie.....	17
3. Abkürzungsverzeichnis.....	19
4. Literaturverzeichnis.....	20
5. Publikationsverzeichnis.....	24

1. Einleitende Zusammenfassung

In dieser kumulativen Habilitation werden Einsatzmöglichkeiten künstlicher Intelligenz in der radiologischen Bildgebung im präventiven Setting vorgestellt. Die Erkenntnisse aus den Teilprojekten 1 bis 3 demonstrieren, dass unter Anwendung künstlicher Intelligenz die diagnostische Genauigkeit und der Patientenkomfort der Computertomographie (CT) Kolonographie in der Darmkrebsvorsorge potenziell verbessert werden kann. Teilprojekte 4 und 5 zeigen, wie mit Hilfe von künstlicher Intelligenz aus einem breiten Spektrum potenzieller Risikofaktoren für zerebrale Marklagerläsionen die wichtigsten Faktoren ermittelt werden können, um eine genauere Erfassung von Risikopatienten sowie personalisierte Präventionsstrategien zu ermöglichen.

1.1 Künstliche Intelligenz in der Radiologie

Die Anwendung künstlicher Intelligenz in der Radiologie hat das Potential Herausforderungen zu bewältigen, bei welchen die traditionelle Diagnostik an ihre Grenzen stößt. Ein vielversprechender Ansatz beruht auf quantitativer Bildanalyse, auch „Radiomics“ genannt. Der Name setzt sich aus „Radiology“ und „-omics“ zusammen, in Analogie zu „Genomics“ oder „Proteomics“. Radiomics beschreibt den Prozess der Umwandlung medizinischer Bilddatensätze in verwertbare hochdimensionale Daten durch Extraktion quantitativer Bildmerkmale basierend auf Intensität, Form, Größe, Volumen und Textur. Unter Verwendung von Methoden des maschinellen Lernens ermöglichen Radiomics-Merkmale in radiologischen Bildern eine umfassende Charakterisierung, beispielsweise von Tumoren, über die sichtbare Morphologie hinaus [12; 23; 27].

Maschinelles Lernen ist ein Teilbereich künstlicher Intelligenz, welcher Modelle umfasst wie Random Forests, Convolutional Neural Networks, oder Elastic Nets, die sich durch die Nutzung von Daten und der dadurch gewonnenen Erfahrung automatisch verbessern können. Modelle des maschinellen Lernens haben die Fähigkeit selbständig Algorithmen auf der Grundlage von

Trainingsdaten zu erstellen, um Entscheidungen zu treffen, ohne explizit dafür programmiert werden zu müssen [19; 31].

Random Forests sind Klassifikationsalgorithmen, die aus mehreren unkorrelierten Entscheidungsbäumen bestehen, welche unter bestimmten Randomisierungsprozessen während des Trainings „wachsen“ [5]. Convolutional Neural Networks sind künstliche, von biologischen Prozessen inspirierte neuronale Netzwerke, mit einem dem visuellen Kortex ähnelnden Konnektivitätsmuster [31]. Elastic Net Modelle sind eine Methode des maschinellen Lernens, die aus einer großen Anzahl von Variablen die wichtigsten Faktoren auswählen und in eine Rangfolge bringen kann, selbst wenn eine Interkorrelation vorliegt [44]. Die Anwendung dieser Modelle zur Analyse radiologischer Bilddaten ermöglicht Entscheidungen und Vorhersagen, die über das Spektrum der traditionellen radiologischen Diagnostik reichen.

1.2 Darmkrebsvorsorge mit Computertomographie-Kolonographie

In Industrieländern gehört das kolorektale Karzinom zu den drei häufigsten krebsbedingten Todesursachen [11; 32]. Die meisten Arten von Darmkrebs entstehen aus adenomatösen Kolonpolypen, die sich über mehrere Jahre entwickeln [20]. Daher können Inzidenz und Mortalität des kolorektalen Karzinoms durch eine frühzeitige Erkennung und Resektion von prämaligen Polypen reduziert werden [25; 40; 43]. Da klinische Symptome vor allem im Frühstadium unspezifisch und oft nicht vorhanden sind, spielen Screening-Verfahren wie die Koloskopie eine wichtige Rolle in der Darmkrebsvorsorge [6; 7]. Die Partizipation der Bevölkerung in diesen sehr erfolgreichen Koloskopie-Screening-Programmen ist jedoch niedrig mit ca. 15-20 % [29; 34; 36].

In den letzten zwei Jahrzehnten hat sich die CT-Kolonographie als nicht-invasive Screening-Methode für kolorektale Karzinome etabliert. Bei der CT-Kolonographie wird eine Niedrig-Dosis-CT des Abdomens bei gesäubertem und mit CO₂ distendiertem Kolon durchgeführt. Neben den zweidimensionalen multiplanaren Rekonstruktionen wird dabei eine virtuelle

dreidimensionale Rekonstruktion des Kolons errechnet, die es dem Untersucher ermöglicht, den Dickdarm analog zur Perspektive der optischen Koloskopie zu beurteilen.

Wie auch bei der Koloskopie wird vor der CT-Kolonographie der Dickdarm gesäubert. Dazu werden dem Patienten am Vortag Laxantien mit einem oralen, jodhaltigen Kontrastmittel verabreicht. Dieses färbt eventuell verbleibende Stuhlreste und macht diese in der CT-Kolonographie von Raumforderungen der Kolonwand unterscheidbar, was die Rate an falsch positiven Befunden signifikant reduziert [21]. Darüber hinaus ermöglichen elektronische Reinigungsmodelle die Entfernung von kontrastmittelmarkiertem Darminhalt aus CT-Kolonographie Bildern. Diese computergestützte Bildnachbearbeitungsmethode verbessert zusätzlich die Erkennbarkeit von Dickdarmpolypen, welche von Stuhlresten oder intraluminaler Flüssigkeit bedeckt sind [17].

Die Sensitivität der CT-Kolonographie und der Koloskopie für die Erkennung von Kolonpolypen ≥ 6 mm sind vergleichbar [2; 14; 18]. Darmkrebs-Früherkennungsprogramme mit CT-Kolonographie zeigen im Vergleich zur Koloskopie signifikant höhere Teilnahmeraten (34 % vs. 22 %; 25 % vs. 15 %) [29; 34]. Im Rahmen einer engen Zusammenarbeit von Gastroenterologie und Radiologie könnten durch eine breitere Anwendung der CT-Kolonographie zusätzliche Patienten für eine Koloskopie erreicht werden. Die CT-Kolonographie ermöglicht aktuell jedoch keine Differenzierung zwischen benignen und prämaligen Kolonpolypen, die für eine individuelle Risikostratifizierung und Therapieführung entscheidend wäre.

Teilprojekt 1 beschäftigte sich mit radiomischer Bildanalyse in Kombination mit Methoden des maschinellen Lernens zur nicht-invasiven Differenzierung benigner (hyperplastische Polypen) und prämaligener (Adenome) Kolonpolypen in der CT-Kolonographie. Es konnte in einem externen Testdatensatz mit Kolonpolypen aller Größenkategorien gezeigt werden, dass die Auswertung von radiomischen Bildmerkmalen mit Random-Forest-Analysen in der CT-Kolonographie eine zuverlässige Differenzierung von benignen und prämaligen Polypen

ermöglichte. Dieses Verfahren bietet eine hohe Transparenz und Reproduzierbarkeit, erforderte jedoch auch zeitaufwändige manuelle Segmentierungen von Kolonpolypen. Eine Kombination dieser Klassifikationsalgorithmen mit bereits etablierten Detektionsalgorithmen für Kolonpolypen in der CT-Kolonographie ist nicht möglich. Daher sind diese Methoden nicht für eine klinische Anwendung geeignet.

Teilprojekt 2 hatte das Ziel eine nicht-invasive Differenzierung zwischen benignen und prämaligen Kolonpolypen in der CT-Kolonographie zu ermöglichen, ohne auf manuelle Segmentierungen von Kolonpolypen angewiesen zu sein. Es konnte gezeigt werden, dass die CT-Kolonographie Bildanalyse mit Hilfe von Convolutional Neural Networks dies ermöglichte. Dieses Modell bietet die Grundlage für eine vollautomatische CT-Kolonographie-Auswertung als Zweitleser, da die auf Convolutional Neural Networks basierende Polypenklassifizierung mit bereits etablierten Computer Aided Detection (CAD)-Algorithmen zur Polypenerkennung kombiniert werden könnte. Darüber hinaus konnten Convolutional Neural Networks genutzt werden, um Regionen im CT-Kolonographie Bild zu visualisieren, die für die Modellvorhersagen potenziell wichtig waren, um eine bessere Interpretierbarkeit des Modells zu gewährleisten.

Teilprojekt 3 beschäftigte sich mit Reinigungsmodellen zur Entfernung von kontrastmittelmarkierten Stuhlresten und intraluminaler Flüssigkeit aus CT-Kolonographie Bildern. Es wurden zwei Reinigungsmodelle entwickelt, welche Dual-Energy CT Bilddaten verarbeiten konnten. Diese wurden mit einem konventionellen Reinigungsmodell verglichen, welches auf herkömmlichen Single-Energy CT Bilddaten basierte. Im Vergleich zum konventionellen Reinigungsmodell lieferten die Dual-Energy-basierten Reinigungsmodelle qualitativ hochwertigere CT-Kolonographie Bilder mit weniger Artefakten, mit dem Potential Patienten reduzierte Abführmaßnahmen zur Vorbereitung auf CT-Kolonographie Untersuchungen anbieten zu können. Dies ist von Bedeutung, da der Bedarf an ausgiebigen

Abführmaßnahmen einer der Hauptgründe für Nichtteilnahme an Darmkrebsvorsorgeprogrammen ist [4].

1.3 Zerebrale Marklagerläsionen in der Magnetresonanztomographie

Zerebrale Marklagerläsionen galten lange Zeit als Zufallsbefund ohne klinische Bedeutung. In den letzten zehn Jahren haben jedoch mehrere Studien gezeigt, dass zerebrale Marklagerläsionen mit verschiedenen schweren Erkrankungen wie Schlaganfall, kognitivem Verfall, erhöhtes Depressionsrisiko sowie Gangstörungen in Verbindung stehen [3; 15; 16; 37; 41]. Hypoxisch-ischämische Axonschädigung und Demyelinisierung, Hypoperfusion aufgrund veränderter zerebrovaskulärer Autoregulation sowie eine Blut-Hirn-Schranken Dysfunktion sind als führende pathophysiologische Ursachen für zerebrale Marklagerläsionen bekannt [26; 33]. Zur Detektion zerebraler Marklagerläsionen eignen sich T2-gewichtete Magnetresonanztomographie (MRT) Bilder, insbesondere Fluid-Attenuated Inversion Recovery (FLAIR) Sequenzen [39]. In diesen erscheinen zerebrale Marklagerläsionen deutlich hyperintens, weswegen sie auch Marklagerhyperintensitäten genannt werden. In Anbetracht, dass zerebrale Marklagerläsionen im Alter häufiger auftreten und unsere Bevölkerung immer älter wird, ist es zunehmend wichtiger, sich ein klares Bild von den mit zerebralen Marklagerläsionen verbundenen Risikofaktoren zu machen, um geeignete Präventionsmaßnahmen und frühzeitige Behandlungsstrategien zu ermitteln.

Es wurde ein breites Spektrum potenzieller Risikofaktoren für zerebrale Marklagerläsionen beschrieben. Zu den häufig beschriebenen Faktoren gehören Bluthochdruck, Alter, Diabetes, Dyslipidämie und Nierenfunktionsstörungen [10; 15; 24; 28; 30]. Studien, in denen die Auswirkungen dieser Parameter auf zerebrale Marklagerläsionen untersucht wurden, zeigen jedoch teilweise widersprüchliche Ergebnisse [13; 38]. Angesichts der Fülle von Parametern, welche die Entwicklung von zerebralen Marklagerläsionen beeinflussen, ist es schwierig ein klares Bild der stärksten Risikofaktoren zu erstellen. Insbesondere da diese in der Regel nicht

isoliert, sondern in Kombination mit weiteren Risikofaktoren auftreten. In diesem Zusammenhang haben klassischen Regressionsmodelle erhebliche Nachteile. Erstens sind sie hypothesengesteuert und erfordern Vorwissen über relevante Störvariablen. Zweitens sind sie nicht dafür geeignet, mit mehreren korrelierten, möglicherweise kollinearen Variablen zu arbeiten. Drittens haben sie Limitationen bei Datensätzen mit einer großen Anzahl von Variablen im Verhältnis zum Stichprobenumfang.

In **Teilprojekt 4** wurde ein Elastic Net Modell verwendet, um die jeweilige Bedeutung verschiedener Risikofaktoren für das Volumen zerebraler Marklagerläsionen in zwei unabhängigen bevölkerungsbasierten Kohorten zu entschlüsseln und besser zu verstehen. Dazu wurden Volumina zerebraler Marklagerläsionen in FLAIR Sequenzen gemessen und 90 potenzielle Risikofaktoren für zerebrale Marklagerläsionen wie Alter, Bluthochdruck, Diabetes, Dyslipidämie, Nierenfunktionsstörungen, Medikamenteneinnahme, soziodemografische Daten, Lebensstil, somatische/depressive Symptome und Schlafgewohnheiten erfasst. Die systematische, auf einem Elastic Net Modell basierende Analyse zeigte, dass neben Alter und Bluthochdruck auch Prädiabetes und Komponenten des sozialen Umfelds eine wichtige Rolle bei der Entwicklung von zerebralen Marklagerläsionen spielen könnten. Diese Ergebnisse ermöglichen eine genauere Erfassung von Risikopatienten sowie personalisierte Präventionsstrategien.

Teilprojekt 5 hatte das Ziel den in Teilprojekt 4 ermittelten Risikofaktor Prädiabetes weiter zu explorieren, da der Zusammenhang zwischen Prädiabetes und zerebralen Marklagerläsionen in der Literatur widersprüchlich diskutiert wird [30; 35]. Bei allen Teilnehmern, bei denen zuvor kein Diabetes diagnostiziert worden war, wurde ein oraler Glukosetoleranztest (OGTT) durchgeführt, um die 2-Stunden-Serumglukosekonzentration zu bestimmen. Zudem wurde die Nüchternglukosekonzentration und der glykierte Hämoglobinwert (HbA1c) gemessen. Es konnte gezeigt werden, dass eine hohe 2-Stunden-Serumglukosekonzentration im OGTT, nicht aber eine hohe Nüchternglukosekonzentration, ein unabhängiger Risikofaktor für die

Entwicklung von zerebralen Marklagerläsionen sein könnte. Da Prädiabetes sowohl über die abnorme Nüchtern glukose als auch gestörte Glukosetoleranz definiert wird, diese Entitäten eine heterogene Pathogenese in der gestörten Glukoseregulierung aufweisen und nicht zwingend dieselbe Gruppe von Patienten umfassen, könnte dies widersprüchliche Studienergebnisse zum Einfluss von Prädiabetes auf zerebrale Marklagerläsionen erklären.

2. Themenrelevante wissenschaftliche Arbeiten

2.1 Auswertung von radiomischen Bildmerkmalen mit einem Random Forest Modell zur Unterscheidung zwischen benignen und prämaligen Kolonpolypen in der CT-Kolonographie

Teilprojekt 1: **Grosu S**, Wesp P, Graser A, Maurus S, Schulz C, Knösel T, Cyran CC, Ricke J, Ingrisch M, Kazmierczak PM. Machine Learning-based Differentiation of Benign and Premalignant Colorectal Polyps Detected with CT Colonography in an Asymptomatic Screening Population: A Proof-of-Concept Study. *Radiology*. 2021 May

Journal Impact Factor: 29.2

Die CT-Kolonographie ermöglicht aktuell keine Differenzierung zwischen benignen (hyperplastische Polypen) und prämaligen (Adenome) Kolonpolypen, die für eine individuelle Risikostratifizierung und Therapieführung entscheidend wäre. Methoden der radiomischen Bildanalysen sowie des maschinellen Lernens könnten die diagnostische Genauigkeit der CT-Kolonographie in der Darmkrebsvorsorge verbessern, indem sie durch Polypenklassifikation eine präzisere Auswahl von Patienten erlauben, die von einer endoskopischen Polypektomie profitieren.

In dieser Machbarkeitsstudie haben wir untersucht, ob maschinelles Lernen eine Differenzierung zwischen benignen und prämaligen Kolonpolypen in der CT-Kolonographie ermöglicht. Dazu wurden kolorektale Polypen aller Größenkategorien und Morphologien in CT-Kolonographie-Datensätzen manuell segmentiert und als gutartig (hyperplastischer Polyp oder reguläre Mukosa) oder prämalig (Adenom) entsprechend dem histopathologischen Referenzstandard klassifiziert.

Quantitative Bildmerkmale, die Form (n=14), Graustufenhistogramm-Statistik (n=18) und Bildtextur (n=68) charakterisierten wurden nach Anwendung von 22 Bildfiltern extrahiert. Dies resultierte in 1906 Bildmerkmal-Filter-Kombinationen. Basierend auf diesen Bildmerkmalen

wurde mit dem Random Forest Klassifikationsalgorithmus ein Modell trainiert, um die individuelle Polypenklasse vorherzusagen. Die diagnostische Leistung dieses Radiomics-Verfahrens wurde in einem externen mulizentrischen Testset validiert.

Das Random Forest Modell wurde mit einem Trainingsset bestehend aus 107 kolorektalen Polypen von 63 Patienten (Alter: 63 ± 8 Jahre, 40 Männer) mit 169 Segmentierungen in CT-Kolonographie-Bildern trainiert. Das externe Testset umfasste 77 Polypen von 59 Patienten mit 118 Segmentierungen. Die Random-Forest-Analyse erreichte eine ROC-AUC von 0,91 [95 % Konfidenzintervall (KI): 0,85, 0,96], eine Sensitivität von (65/79) 82 % [KI: 74 %, 91 %] und eine Spezifität von (33/39) 85 % [KI: 72 %, 95 %] im externen Testset. Das wichtigste Bildmerkmal für die Entscheidungsfindung (relative Wichtigkeit von 3,7 %) quantifizierte Graustufenhistogramm-Statistik erster Ordnung.

Es konnte gezeigt werden, dass die auf maschinellem Lernen basierende Bildanalyse die nicht-invasive Differenzierung von benignen und prämaligen Kolonpolypen in CT-Kolonographie-Datensätzen ermöglicht.

2.2 Anwendung von Convolutional Neural Networks für die Differenzierung zwischen benignen und prämaligen Kolonpolypen in der CT-Kolonographie

Teilprojekt 2: Wesp P*, Grosu S* (*geteilte Erstautorenschaft), Graser A, Maurus S, Schulz C, Knösel T, Fabritius MP, Schachtner B, Yeh BM, Cyran CC, Ricke J, Kazmierczak PM, Ingrisch M. Deep learning in CT colonography: differentiating premalignant from benign colorectal polyps. *European Radiology*. 2022 Jan

Journal Impact Factor: 7.0

Die in Teilprojekt 1 verwendete Kombination von Radiomics und etablierten Random Forest Klassifikationsalgorithmen ermöglichte eine hohe Transparenz und Reproduzierbarkeit unseres Modells, erforderte aber auch zeitaufwändige manuelle Segmentierungen von Kolonpolypen. Eine Kombination dieses Klassifikationsalgorithmus mit bereits etablierten

Detektionsalgorithmen für Kolonpolypen in der CT-Kolonographie ist nicht möglich. Daher ist dieser Algorithmus nicht für eine klinische Anwendung geeignet.

Folglich haben wir in dieser Studie Convolutional Neural Networks für die Differenzierung zwischen benignen und prämaligen Kolonpolypen in der CT-Kolonographie untersucht, da diese nicht von manuellen Segmentierungen abhängig sind. Dazu wurden zwei Convolutional Neural Network basierte Modelle zur Vorhersage der Polypenklasse (benigne vs. prämalige) trainiert. Das Modell SEG wurde auf 3D-CT-Kolonographie-Subvolumina trainiert sowie auf zusätzlichen Polypen-Segmentierungsmasken. Das Modell noSEG wurde ausschließlich auf den CT-Kolonographie-Subvolumina trainiert. Die diagnostische Leistung beider Modelle zur Unterscheidung von prämaligen und benignen Polypen wurde in einem externen multizentrischen Testset validiert. Darüber hinaus haben wir anhand einer gradientenbasierten visuellen Erklärungsmethode für Convolutional Neural Networks (GradCAM) quantifiziert, wie viel Aufmerksamkeit das Modell noSEG während der Entscheidungsfindung den Voxeln entgegenbrachte, die gemäß den manuellen Polypen-Segmentierungsmasken als Polyp gekennzeichnet waren.

Das Trainingsset bestand aus 107 kolorektalen Polypen in 63 Patienten (Alter: 63 ± 8 Jahre, 40 Männer), die 169 Polypensegmentierungen umfassten. Der externe Testsatz umfasste 77 Polypen bei 59 Patienten mit 118 Polypen-Segmentierungen. Das Modell SEG erreichte eine ROC-AUC von 0,83, eine Sensitivität von 66 % und eine Spezifität von 92 % auf dem externen Testset für die Unterscheidung von prämaligen von benignen Polypen. Das Modell noSEG erzielte eine ROC-AUC von 0,75, eine Sensitivität von 65 % und eine Spezifität von 79 % im externen Testset.

Es konnte gezeigt werden, dass die auf Convolutional Neural Networks basierende Bildanalyse die nicht-invasive Unterscheidung von benignen und prämaligen Kolonpolypen in der CT-Kolonographie ermöglicht. Die GradCAM Analyse konnte zeigen, dass das Modell noSEG autonom Voxel für die Gesamtentscheidung des Modells (benigne vs. prämalige) verwendete,

die zu 90 % in den manuellen Polypen-Segmentierungsmasken als "Polyp" gekennzeichnet waren. Da diese Methode folglich keine manuelle Segmentierung erforderte, hat sie das Potenzial mit bereits etablierten computergestützten Algorithmen zur Polypen-Detektion in der CT-Kolonographie verknüpft zu werden und somit als automatisierter Zweitleser die Identifizierung von Hochrisiko-Polypen zu erleichtern.

2.3 Dual-Energy basierte Reinigungsmodelle zur computergestützten Entfernung von kontrastmittelmarkierten Stuhlresten in der CT-Kolonographie

Teilprojekt 3: **Grosu S**, Wiemker R, An C, Obmann MM, Wong E, Yee J, Yeh BM. Comparison of the performance of conventional and spectral-based tagged stool cleansing algorithms at CT colonography. *European Radiology*. 2022 May
Journal Impact Factor: 7.0

Abführmaßnahmen zur Darmreinigung sind für die Akquisition diagnostischer CT-Kolonographie Bilder unerlässlich, aber auch einer der Hauptgründe für Patientenunzufriedenheit und folglich Nichtteilnahme an Darmkrebsvorsorgeprogrammen [4]. Daher wurden Protokolle zur Darmreinigung mit reduzierten Abführmaßnahmen bei zusätzlicher Einnahme von oralem jodhaltigem Kontrastmittel vorgeschlagen, um den Komfort und die Compliance der Patienten zu verbessern [22]. Das orale Kontrastmittel markiert eventuell verbleibende Stuhlreste und macht diese in der CT-Kolonographie von Raumforderungen der Kolonwand unterscheidbar, was die Rate an falsch positiven Befunden signifikant reduziert [21]. Darüber hinaus ermöglichen Reinigungsmodelle die Entfernung von kontrastmittelmarkiertem Darminhalt aus CT-Kolonographie Bildern und verbessern somit zusätzlich die Erkennbarkeit von Dickdarmpolypen, welche von Stuhlresten oder intraluminaler Flüssigkeit bedeckt sind [17]. Allerdings führen Fehler in Reinigungsmodellen zu Artefakten, welche die Bildqualität verschlechtern und die diagnostische Genauigkeit beeinträchtigen können. Da die meisten Reinigungsmodelle auf konventionellen Single-Energy

CT beruhen, kann aufgrund ähnlicher Dichte Weichgewebe mit insuffizient kontrastmittelmarkiertem Stuhl oder Flüssigkeit verwechselt werden. Im Dual-Energy-CT können selbst geringe Mengen Kontrastmittel sicher detektiert werden [8; 9]. Demzufolge könnten Reinigungsmodelle, welche die Fähigkeit besitzen Dual-Energy-Daten auszuwerten, möglicherweise besser kontrastmittelmarkierten Stuhl in CT-Kolonographie Bildern identifizieren und folglich weniger Artefakte erzeugen.

Wir haben in dieser Studie Artefakte eines konventionellen Single-Energy Reinigungsmodells mit zwei experimentellen Dual-Energy-basierten Reinigungsmodellen (transparente und transluzente Reinigung) verglichen. Dazu wurden retrospektiv mit oralem Kontrastmittel markierte CT-Kolonographie Untersuchungen von 30 konsekutiven Patienten (Alter: 69 ± 8 Jahre) ausgewertet, die mit einem Dual-Energy Spektraldetektor-CT-Scanner im Rahmen der Darmkrebsvorsorge akquiriert wurden. Ein Leser identifizierte die Positionen der elektronischen Reinigungsartefakte ($n = 229$). Drei weitere unabhängige Leser bewerteten den Schweregrad dieser Artefakte im konventionellen Reinigungsmodell sowie in den Dual-Energy-basierten Reinigungsmodellen auf einer fünf-Punkte Likert Skala (0=keine bis 4=schwerwiegend).

Im Vergleich zum konventionellen Reinigungsmodell (65,9 % Score ≥ 2) war der Schweregrad von Reinigungsartefakten beim transparenten (60% Score ≥ 2 , $p = 0.011$) und transluzenten (50,1 % Score ≥ 2 , $p < 0,001$) Dual-Energy-basierten Reinigungsmodell insgesamt geringer. Der Schweregrad von Artefakten aufgrund insuffizienter Reinigung war im transparenten (49,3 % Score ≥ 2 , $p < 0,001$) und transluzenten (39,2 % Score ≥ 2 , $p < 0,001$) Dual-Energy-basierten Reinigungsmodell geringer als im konventionellen Reinigungsmodell (59,7 % Score ≥ 2). Der Schweregrad von Artefakten aufgrund übersteigerter Reinigung war im transparenten (16,6% Score ≥ 2 , $p < 0,001$) und transluzenten (13,8% Score ≥ 2 , $p = 0,023$) Dual-Energy-basierten Reinigungsmodell schlechter als im konventionellen Reinigungsmodell (9,3% Score ≥ 2). Die allgemeine Lesbarkeit der CT-Kolonographie Bilder wurde im transparenten ($p < 0,001$) und

transluzenten Dual-Energy-basierten Reinigungsmodell ($p < 0,001$) im Vergleich zum konventionellen Reinigungsmodell signifikant verbessert.

Dual-Energy-basierte Reinigungsmodelle lieferten qualitativ hochwertigere CT-Kolonographie Bilder mit weniger Artefakten. Durch die Anwendung Dual-Energy-basierter Reinigungsmodelle könnten Patienten reduzierte Abführmaßnahmen zur Vorbereitung auf CT-Kolonographie Untersuchungen angeboten und somit potenziell die Teilnahmeraten an Darmkrebsvorsorgeuntersuchungen erhöht werden.

2.4 Identifikation von Risikofaktoren für zerebrale Marklagerläsionen mit Hilfe eines Elastic Net Modells

Teilprojekt 4: **Grosu S**, Rospleszcz S, Hartmann F, Habes M, Bamberg F, Schlett CL, Galie F, Lorbeer R, Auweter S, Selder S, Buelow R, Heier M, Rathmann W, Mueller-Peltzer K, Ladwig KH, Grabe HJ, Peters A, Ertl-Wagner BB, Stoecklein S. Associated factors of white matter hyperintensity volume: a machine-learning approach. *Scientific Reports*. 2021 Jan
Journal Impact Factor: 5.0

Lange Zeit galten zerebrale Marklagerläsionen als Zufallsbefund ohne klinische Bedeutung. Im letzten Jahrzehnt haben jedoch mehrere Studien gezeigt, dass zerebrale Marklagerläsionen mit verschiedenen schweren Erkrankungen wie Schlaganfall, kognitivem Verfall, erhöhtes Depressionsrisiko sowie Gangstörungen assoziiert sind [3; 15; 16; 37; 41]. Bei einem breiten Spektrum potenzieller Risikofaktoren sind Bluthochdruck, Alter, Diabetes, Dyslipidämie und Nierenfunktionsstörungen die meistbeschriebenen [10; 15; 24; 28; 30], bei jedoch teils widersprüchlichen Ergebnissen [13; 38]. Angesichts der großen Anzahl potenzieller Risikofaktoren für zerebrale Marklagerläsionen, ist es schwierig die wichtigsten Risikofaktoren herauszufiltern. Insbesondere da diese in der Regel nicht isoliert, sondern in Kombination mit weiteren Risikofaktoren auftreten. Klassische Regressionsmodelle haben in diesem Kontext

erhebliche Nachteile, unter anderem da sie Limitationen bei Datensätzen mit einer großen Anzahl von Variablen im Verhältnis zum Stichprobenumfang haben.

Folglich haben wir in dieser Studie ein Elastic Net Modell verwendet, um die jeweilige Bedeutung verschiedener Risikofaktoren für das Volumen zerebraler Marklagerläsionen besser zu verstehen. Zwei voneinander unabhängige, populationsbasierte Kohorten (KORA und SHIP) wurden dazu untersucht. Zur Volumenbestimmung wurden zerebrale Marklagerläsionen in FLAIR Sequenzen manuell (KORA) und automatisiert (SHIP) segmentiert. Zusätzlich wurden 90 (KORA) und 34 (SHIP) potenzielle Risikofaktoren für zerebrale Marklagerläsionen wie Alter, Bluthochdruck, Diabetes, Dyslipidämie, Nierenfunktionsstörungen, Medikamenteneinnahme, soziodemografische Daten, Lebensstil, somatische/depressive Symptome und Schlafgewohnheiten erfasst. Mit Hilfe eines Elastic Net Modells wurden relevante Faktoren ermittelt, die mit dem Volumen zerebraler Marklagerläsionen assoziiert sind. Die zehn in KORA am häufigsten ausgewählten Faktoren wurden anschließend in SHIP auf ihre Robustheit geprüft.

Die finale KORA-Studienpopulation bestand aus 370 Teilnehmern (Alter 56 ± 9 Jahre, 58 % männlich), die finale SHIP-Studienpopulation aus 854 Teilnehmern (Alter 54 ± 9 Jahre, 38 % männlich). Die im Elastic Net Modell am häufigsten selektierten und am besten reproduzierbaren Risikofaktoren für zerebrale Marklagerläsionen waren in absteigender Reihenfolge Alter, Bluthochdruck, Komponenten des sozialen Umfelds (z. B. verwitwet, alleinlebend) und Prädiabetes.

Diese systematische, auf maschinellem Lernen basierende Analyse zweier unabhängiger, bevölkerungsbasierter Kohorten zeigte, dass neben Alter und Bluthochdruck auch Prädiabetes und Komponenten des sozialen Umfelds eine wichtige Rolle bei der Entwicklung von zerebralen Marklagerläsionen spielen könnten. Diese Ergebnisse haben das Potential eine genauere Erfassung von Risikopatienten sowie personalisierte Präventionsstrategien zu ermöglichen.

2.5 Volumina zerebraler Marklagerläsionen in Prädiabetes, Diabetes und Normoglykämie

Teilprojekt 5: **Grosu S**, Lorbeer R, Hartmann F, Rospleszcz S, Bamberg F, Schlett CL, Galie F, Selder S, Auweter S, Heier M, Rathmann W, Mueller-Peltzer K, Ladwig KH, Peters A, Ertl-Wagner BB, Stoecklein S. White matter hyperintensity volume in prediabetes, diabetes and normoglycemia. *BMJ Open Diabetes Research & Care*. 2021 Jun

Journal Impact Factor: 4.2

Der in Teilprojekt 4 ermittelte Risikofaktor Prädiabetes wird in der Literatur widersprüchlich diskutiert. Einerseits zeigte eine groß angelegte Studie eine Assoziation von zerebralen Marklagerläsionen mit Diabetes, aber nicht mit Prädiabetes [30]. Andererseits stellte eine weitere große Studie einen Zusammenhang von zerebralen Marklagerläsionen mit Prädiabetes fest [35]. Diese Diskrepanzen könnten teilweise auf die heterogene Definition des Diabetes-Status zurückzuführen sein, der auf der Grundlage der 2-Stunden-Serumglukosekonzentration in oralen Glukosetoleranztests (OGTTs) und/oder der Nüchternglukosekonzentration oder des glykosylierten Hämoglobinspiegels (HbA1c) diagnostiziert werden kann [1; 42].

Folglich hatte diese Studie das Ziel den Zusammenhang zwischen Prädiabetes und zerebralen Marklagerläsionen weiter zu explorieren, indem die Auswirkungen des 2-Stunden-Glukosespiegels, der Nüchternglukosekonzentration und des HbA1c-Werts auf zerebrale Marklagerläsionen entschlüsselt werden. Zerebrale Marklagerläsionen wurden in FLAIR Sequenzen manuell volumetriert. Bei allen Teilnehmern, bei denen zuvor kein Diabetes diagnostiziert worden war, wurde ein oraler Glukosetoleranztest (OGTT) durchgeführt, um die 2-Stunden-Serumglukosekonzentration zu bestimmen. Zudem wurde die Nüchternglukosekonzentration und der glykierte Hämoglobinwert (HbA1c) gemessen. Es wurden Zero-Inflated Negative Binomial (ZINB) Regressionsanalysen des Volumens

zerebraler Marklagerläsionen und des glykämischen Status durchgeführt, wobei für kardiovaskuläre Risikofaktoren und multiples Testen kontrolliert wurde.

Die finale Studienpopulation umfasste 388 Teilnehmer (mittleres Alter 56 ± 9 Jahre; 57 % männlich, n = 98 mit Prädiabetes, n = 51 mit Diabetes). Nach Adjustierung für kardiovaskuläre Risikofaktoren war ein im Vergleich zu Normoglykämie höheres Volumen zerebraler Marklagerläsionen mit Prädiabetes ($p = 0,001$) und Diabetes ($p = 0,026$) assoziiert. 2-Stunden-Serumglukose ($p < 0,001$), nicht aber Nüchternglukose ($p = 0,389$) oder HbA1c ($p = 0,050$), zeigte einen signifikant positiven Zusammenhang mit dem Volumen zerebraler Marklagerläsionen nach Adjustierung für kardiovaskuläre Risikofaktoren.

Eine hohe 2-Stunden-Serumglukosekonzentration im OGTT, nicht aber eine hohe Nüchternglukosekonzentration, könnte ein unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung von zerebralen Marklagerläsionen sein. Diese Ergebnisse könnten widersprüchliche Studienergebnisse zum Einfluss von Prädiabetes auf zerebrale Marklagerläsionen erklären, da Prädiabetes sowohl über die abnorme Nüchternglukose als auch gestörte Glukosetoleranz definiert wird, diese Entitäten eine heterogene Pathogenese in der gestörten Glukoseregulierung aufweisen und nicht zwingend dieselbe Gruppe von Patienten umfassen. Somit wird eine genauere Erfassung von Risikopatienten mit Prädiabetes ermöglicht.

3. Abkürzungsverzeichnis

CT	Computertomographie
FLAIR	Fluid-Attenuated Inversion Recovery
GradCAM	gradientenbasierte visuelle Erklärungsmethode für Convolutional Neural Networks
HbA1c	glykiertes Hämoglobin
KI	Konfidenzintervall
KORA	Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg
MRT	Magnetresonanztomographie
OGTT	oraler Glukosetoleranztest
SHIP	Study of Health in Pomerania
WMH	White Matter Hyperintensity
ZINB	Zero-Inflated Negative Binomial

4. Literaturverzeichnis

- 1 American-Diabetes-Association (2015) (2) Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 38 Suppl:S8-s16
- 2 Atkin W, Dadswell E, Wooldrage K et al (2013) Computed tomographic colonography versus colonoscopy for investigation of patients with symptoms suggestive of colorectal cancer (SIGGAR): a multicentre randomised trial. *Lancet* (London, England) 381:1194-1202
- 3 Baezner H, Blahak C, Poggesi A et al (2008) Association of gait and balance disorders with age-related white matter changes: the LADIS study. *Neurology* 70:935-942
- 4 Beebe TJ, Johnson CD, Stoner SM, Anderson KJ, Limburg PJ (2007) Assessing attitudes toward laxative preparation in colorectal cancer screening and effects on future testing: potential receptivity to computed tomographic colonography. *Mayo Clin Proc* 82:666-671
- 5 Breiman L (2001) Random Forests. *Machine Learning* 45:5-32
- 6 Brenner H, Chang-Claude J, Jansen L, Knebel P, Stock C, Hoffmeister M (2014) Reduced risk of colorectal cancer up to 10 years after screening, surveillance, or diagnostic colonoscopy. *Gastroenterology* 146:709-717
- 7 Brenner H, Stock C, Hoffmeister M (2014) Effect of screening sigmoidoscopy and screening colonoscopy on colorectal cancer incidence and mortality: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *BMJ* (Clinical research ed) 348:g2467
- 8 Cai W, Kim SH, Lee JG, Yoshida H (2013) Informatics in radiology: dual-energy electronic cleansing for fecal-tagging CT colonography. *Radiographics* 33:891-912
- 9 Carmi R, Kafri G, Goshen L et al (2008) A unique noncathartic CT colonography approach by using two-layer dual-energy MDCT and a special algorithmic colon cleansing method 2008 IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record, pp 4780-4783
- 10 Caunca MR, Simonetto M, Cheung YK et al (2020) Diastolic Blood Pressure Is Associated With Regional White Matter Lesion Load: The Northern Manhattan Study. *Stroke* 51:372-378
- 11 Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I et al (2018) Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *European Journal of Cancer* (Oxford, England: 1990) 103:356-387
- 12 Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H (2016) Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data. *Radiology* 278:563-577
- 13 Godin O, Tzourio C, Maillard P, Mazoyer B, Dufouil C (2011) Antihypertensive treatment and change in blood pressure are associated with the progression of white matter lesion volumes: the Three-City (3C)-Dijon Magnetic Resonance Imaging Study. *Circulation* 123:266-273

- 14 Graser A, Stieber P, Nagel D et al (2009) Comparison of CT colonography, colonoscopy, sigmoidoscopy and faecal occult blood tests for the detection of advanced adenoma in an average risk population. *Gut* 58:241-248
- 15 Grueter BE, Schulz UG (2012) Age-related cerebral white matter disease (leukoaraiosis): a review. *Postgraduate Medical Journal* 88:79-87
- 16 Habes M, Erus G, Toledo JB et al (2016) White matter hyperintensities and imaging patterns of brain ageing in the general population. *Brain: A Journal of Neurology* 139:1164-1179
- 17 Juchems MS, Ernst A, Johnson P, Virmani S, Brambs HJ, Aschoff AJ (2009) Electronic colon-cleansing for CT colonography: diagnostic performance. *Abdom Imaging* 34:359-364
- 18 Kim DH, Pickhardt PJ, Taylor AJ et al (2007) CT colonography versus colonoscopy for the detection of advanced neoplasia. *The New England Journal of Medicine* 357:1403-1412
- 19 Koza JR, Bennett FH, Andre D, Keane MA (1996) Automated Design of Both the Topology and Sizing of Analog Electrical Circuits Using Genetic Programming. In: Gero JS, Sudweeks F, (eds) *Artificial Intelligence in Design '96*. Springer Netherlands, Dordrecht, pp 151-170
- 20 Kumar V, Abbas AK, Aster JC, Robbins SL (2013) *Robbins basic pathology*. Elsevier/Saunders, Philadelphia, PA
- 21 Lefere PA, Gryspeerdt SS, Dewyspelaere J, Baekelandt M, Van Holsbeeck BG (2002) Dietary fecal tagging as a cleansing method before CT colonography: initial results polyp detection and patient acceptance. *Radiology* 224:393-403
- 22 Liedenbaum MH, de Vries AH, Gouw CI et al (2010) CT colonography with minimal bowel preparation: evaluation of tagging quality, patient acceptance and diagnostic accuracy in two iodine-based preparation schemes. *Eur Radiol* 20:367-376
- 23 Liu Z, Wang S, Dong D et al (2019) The Applications of Radiomics in Precision Diagnosis and Treatment of Oncology: Opportunities and Challenges. *Theranostics* 9:1303-1322
- 24 Makin SD, Cook FA, Dennis MS, Wardlaw JM (2015) Cerebral small vessel disease and renal function: systematic review and meta-analysis. *Cerebrovasc Dis* 39:39-52
- 25 Mandel JS, Bond JH, Church TR et al (1993) Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota Colon Cancer Control Study. *The New England Journal of Medicine* 328:1365-1371
- 26 Pantoni L, Garcia JH (1997) Pathogenesis of leukoaraiosis: a review. *Stroke* 28:652-659
- 27 Parekh V, Jacobs MA (2016) Radiomics: a new application from established techniques. *Expert Rev Precis Med Drug Dev* 1:207-226

- 28 Park K, Yasuda N, Toyonaga S et al (2007) Significant association between leukoaraiosis and metabolic syndrome in healthy subjects. *Neurology* 69:974-978
- 29 Sali L, Mascacchi M, Falchini M et al (2016) Reduced and Full-Preparation CT Colonography, Fecal Immunochemical Test, and Colonoscopy for Population Screening of Colorectal Cancer: A Randomized Trial. *J Natl Cancer Inst* 108
- 30 Schneider ALC, Selvin E, Sharrett AR et al (2017) Diabetes, Prediabetes, and Brain Volumes and Subclinical Cerebrovascular Disease on MRI: The Atherosclerosis Risk in Communities Neurocognitive Study (ARIC-NCS). *Diabetes Care* 40:1514-1521
- 31 Shen D, Wu G, Suk HI (2017) Deep Learning in Medical Image Analysis. *Annu Rev Biomed Eng* 19:221-248
- 32 Siegel RL, Miller KD, Jemal A (2020) Cancer statistics, 2020. *CA: a cancer journal for clinicians* 70:7-30
- 33 Simpson JE, Fernando MS, Clark L et al (2007) White matter lesions in an unselected cohort of the elderly: astrocytic, microglial and oligodendrocyte precursor cell responses. *Neuropathology and Applied Neurobiology* 33:410-419
- 34 Stoop EM, de Haan MC, de Wijkerslooth TR et al (2012) Participation and yield of colonoscopy versus non-cathartic CT colonography in population-based screening for colorectal cancer: a randomised controlled trial. *The Lancet Oncology* 13:55-64
- 35 van Agtmaal MJM, Houben AJHM, de Wit V et al (2018) Prediabetes Is Associated With Structural Brain Abnormalities: The Maastricht Study. *Diabetes Care* 41:2535-2543
- 36 van der Meulen MP, Lansdorp-Vogelaar I, Goede SL et al (2018) Colorectal Cancer: Cost-effectiveness of Colonoscopy versus CT Colonography Screening with Participation Rates and Costs. *Radiology* 287:901-911
- 37 Wang L, Leonards CO, Sterzer P, Ebinger M (2014) White matter lesions and depression: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Psychiatric Research* 56:56-64
- 38 Wardlaw JM, Allerhand M, Doubal FN et al (2014) Vascular risk factors, large-artery atheroma, and brain white matter hyperintensities. *Neurology* 82:1331-1338
- 39 Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ et al (2013) Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol* 12:822-838
- 40 Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN et al (1993) Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *The New England Journal of Medicine* 329:1977-1981
- 41 Wong TY, Klein R, Sharrett AR et al (2002) Cerebral white matter lesions, retinopathy, and incident clinical stroke. *JAMA* 288:67-74

- 42 World Health O, International Diabetes F (2006) Definition and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Intermediate Hyperglycemia: Report of a WHO/IDF Consultation. World Health Organization:p.-13–28
- 43 Zauber AG, Winawer SJ, O'Brien MJ et al (2012) Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths. N Engl J Med 366:687-696
- 44 Zou H, Hastie T (2005) Regularization and variable selection via the elastic net. Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Statistical Methodology) 67(2):301-320

5. Publikationsverzeichnis

5.1 Originalarbeiten als Erst- oder Letztautor

Grosu S, Vijittrakarnrung K, Wang ZJ, Obmann MM, Sun Y, Sugi MD, Yeh BM. Reducing Visceral-Motion-Related Artifacts on the Liver with Dual-Energy CT: A Comparison of Four Different CT Scanner Techniques. *Diagnostics (Basel)*. 2022 Sep
Journal Impact Factor: 3.992

Grosu S, Wiemker R, An C, Obmann MM, Wong E, Yee J, Yeh BM. Comparison of the performance of conventional and spectral-based tagged stool cleansing algorithms at CT colonography. *European Radiology*. 2022 May
Journal Impact Factor: 7.034

Grosu S, Wang ZJ, Obmann MM, Sugi MD, Sun Y, Yeh BM. Reduction of Peristalsis-Related Streak Artifacts on the Liver with Dual-Layer Spectral CT. *Diagnostics (Basel)*. 2022 Mar
Journal Impact Factor: 3.992

Wesp P*, **Grosu S*** (*geteilte Erstautorenschaft), Graser A, Maurus S, Schulz C, Knösel T, Fabritius MP, Schachtner B, Yeh BM, Cyran CC, Ricke J, Kazmierczak PM, Ingrisich M. Deep learning in CT colonography: differentiating premalignant from benign colorectal polyps. *European Radiology*. 2022 Jan
Journal Impact Factor: 7.034
Eigenanteil: Studiendesign, Datenerhebung, Datenauswertung, Manuskriptentwurf, Editierung des Manuskripts, Revision

Grosu S, Lorbeer R, Hartmann F, Rospleszcz S, Bamberg F, Schlett CL, Galie F, Selder S, Auweter S, Heier M, Rathmann W, Mueller-Peltzer K, Ladwig KH, Peters A, Ertl-Wagner BB, Stoecklein S. White matter hyperintensity volume in prediabetes, diabetes and normoglycemia. *BMJ Open Diabetes Research & Care*. 2021 Jun
Journal Impact Factor: 4.179

Grosu S, Wesp P, Graser A, Maurus S, Schulz C, Knösel T, Cyran CC, Ricke J, Ingrisich M, Kazmierczak PM. Machine Learning-based Differentiation of Benign and Premalignant Colorectal Polyps Detected with CT Colonography in an Asymptomatic Screening Population: A Proof-of-Concept Study. *Radiology*. 2021 May
Journal Impact Factor: 29.146

Grosu S, Rospleszcz S, Hartmann F, Habes M, Bamberg F, Schlett CL, Galie F, Lorbeer R, Auweter S, Selder S, Buelow R, Heier M, Rathmann W, Mueller-Peltzer K, Ladwig KH, Grabe HJ, Peters A, Ertl-Wagner BB, Stoecklein S. Associated factors of white matter hyperintensity volume: a machine-learning approach. *Scientific Reports*. 2021 Jan
Journal Impact Factor: 4.996

Grosu S, Schäfer AO, Baumann T, Manegold P, Langer M, Gerstmair A. Differentiating locally recurrent rectal cancer from scar tissue: Value of diffusion-weighted MRI. *European Journal of Radiology*. 2016 Jul
Journal Impact Factor: 2.462

5.2. Originalarbeiten als Koautor

Fabritius MP, Wölfer TA, Herzberg M, Tiedt S, Pühr-Westerheide D, **Grosu S**, Maurus S, Geyer T, Curta A, Kellert L, Küpper C, Liebig T, Ricke J, Dimitriadis K, Kunz WG, Zimmermann H, Reidler P. Course of Early Neurologic Symptom Severity after Endovascular Treatment of Anterior Circulation Large Vessel Occlusion Stroke: Association with Baseline Multiparametric CT Imaging and Clinical Parameters. *Diagnostics (Basel)*. 2021 Jul
Journal Impact Factor: 3.992

Fabritius MP, Tiedt S, Pühr-Westerheide D, **Grosu S**, Maurus S, Schwarze V, Lena Stueckelschweiger L, Ricke J, Liebig T, Kellert L, Feil K, Dimitriadis K, Kunz WG, Reidler P. CT perfusion deficit volumes predict functional outcome in patients with basilar artery occlusion. *Stroke*. 2021 May
Journal Impact Factor: 10.170

Beller E, Lorbeer R, Keeser D, Galiè F, Meinel FG, **Grosu S**, Bamberg F, Storz C, Schlett CL, Peters A, Schneider A, Linseisen J, Meisinger C, Rathmann W, Ertl-Wagner B, Stoecklein S. Significant Impact of Coffee Consumption on MR-Based Measures of Cardiac Function in a Population-Based Cohort Study without Manifest Cardiovascular Disease. *Nutrients*. 2021 Apr
Journal Impact Factor: 6.706

Stueckelschweiger L, Tiedt S, Pühr-Westerheide D, Fabritius MP, Mueller F, Kellert L, Maurus S, **Grosu S**, Rueckel J, Herzberg M, Liebig T, Ricke J, Dimitriadis K, Kunz WG, Reidler P. Decomposing Acute Symptom Severity in Large Vessel Occlusion Stroke: Association With Multiparametric CT Imaging and Clinical Parameters. *Frontiers in Neurology*. 2021 Mar
Journal Impact Factor: 4.086

Fabritius MP, Hartmann F, Seidensticker R, Pech M, Powerski M, **Grosu S**, Maurus S, Todica A, Ilhan H, Omari J, Damm R, Großer O, Albers J, Ricke J, Seidensticker M. Liver Function Changes After Technetium-99m-Macroaggregated Albumin Administration and Their Predictive Value Regarding Hepatotoxicity in Patients Undergoing Yttrium-90-Radioembolization. *Anticancer Research*. 2021 Jan
Journal Impact Factor: 2.435

Barbone GE, Bravin A, Mittone A, **Grosu S**, Ricke J, Cavaletti G, Djonov V, Coan P. High-Spatial-Resolution Three-dimensional Imaging of Human Spinal Cord and Column Anatomy with Postmortem X-ray Phase-Contrast Micro-CT. *Radiology*. 2021 Jan
Journal Impact Factor: 29.146

Schwarze V, Marschner C, Völckers W, **Grosu S**, Negrão de Figueiredo G, Rübenthaler J, Clevert DA. Diagnostic value of contrast-enhanced ultrasound versus computed tomography for hepatocellular carcinoma: a retrospective, single-center evaluation of 234 patients. *Journal of International Medical Research*. 2020 Jun
Journal Impact Factor: 1.287

Galiè F, Rospleszcz S, Keeser D, Beller E, Illigens B, Lorbeer R, **Grosu S**, Selder S, Auweter S, Schlett CL, Rathmann W, Schwettmann L, Ladwig KH, Linseisen J, Peters A, Bamberg F, Ertl-Wagner B, Stoecklein S. Machine-learning based exploration of determinants of gray matter volume in the KORA-MRI study. *Scientific Reports*. 2020 May
Journal Impact Factor: 3.998

5.3. Kasuistiken/Case Reports

Grosu S, Rübenthaler J, Knösel T, Trottmann M, Marcon J, Clevert DA. Splenogonadal fusion evaluation using Contrast Enhanced Ultrasound and Elastography. A case report. *Medical Ultrasonography*. 2019 Aug
Journal Impact Factor: 1.553

5.4. Übersichtsartikel/Reviews

Grosu S, Yeh BM. Hepatobiliary Dual-Energy Computed Tomography. *Radiologic Clinics of North America*. 2022 Jul
Journal Impact Factor: 1.947

Schwarze V, Marschner C, **Grosu S**, Rübenthaler J, Knösel T, Clevert DA. Modern sonographic imaging of abdominal neuroendocrine tumors. *Der Radiologe*. 2019 Nov
Journal Impact Factor: 0.474