

Aus dem CharitéCentrum für  
Diagnostische und interventionelle Radiologie und Nuklearmedizin  
Klinik für Radiologie (mit dem Bereich Kinderradiologie)  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Bernd Hamm

## **Habilitationsschrift**

# **Künstliche Intelligenz-basierte Analyse der Körperzusammensetzung in der Computertomographie**

zur Erlangung der Lehrbefähigung  
für das Fach Radiologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät  
Charité-Universitätsmedizin Berlin

von

**Dr. med. Nick Lasse Beetz**  
**geboren in Bremen**

**Eingereicht:** 03/2023  
**Dekan:** Prof. Dr. med. Joachim Spranger  
**1. Gutachter:** Prof. Dr. med. Alexey Surov  
**2. Gutachterin:** Prof. Dr. med. Ulrike Attenberger

<b>1</b>	<b>Inhaltsverzeichnis</b>	
<b>2</b>	<b>Abkürzungen</b>	<b>4</b>
<b>3</b>	<b>Einleitung</b>	<b>5</b>
3.1	<i>Body Mass Index</i>	5
3.2	<i>Analyse der Körperzusammensetzung mittels Bioimpedanz-Messung</i>	7
3.3	<i>Analyse der Körperzusammensetzung mittels Bildgebung</i>	7
3.4	<i>Nutzen der Analyse der Körperzusammensetzung</i>	8
3.5	<i>Künstliche Intelligenz und Digital Health</i>	9
3.6	<i>Externe Software-Lösungen versus PACS-integrierte Software-Lösungen</i>	9
3.7	<i>Opportunistische Screenings</i>	10
3.8	<i>Prävention und Therapiemöglichkeiten</i>	11
3.9	<i>Definition klinischer Endpunkte</i>	12
3.10	<i>Vergleich von Messmethoden</i>	13
3.11	<i>Fragestellung und Zielsetzung</i>	14
<b>4</b>	<b>Darstellung der eigenen Arbeiten</b>	<b>16</b>
4.1	<i>Erste PACS-integrierte auf Künstlicher Intelligenz-basierte Software-Lösung zur rasanten und völlig automatisierten Analyse der Körperzusammensetzung aus der CT-Bildgebung in der klinischen Routine</i>	16
4.2	<i>Diskrepanz von Echokardiographie und Computertomographie bei der Erstbeurteilung und 2-Jahres-Verlaufskontrolle zum Monitoring des Marfan-Syndroms und verwandten Erkrankungen</i>	27
4.3	<i>Künstliche Intelligenz-basierte Analyse der Körperzusammensetzung bei Marfan-Syndrom: Skelettmuskeldichte und Psoasmuskel-Index sagen eine progressive Aortendilatation voraus</i>	40
4.4	<i>Auswirkungen der auf Künstlichen Intelligenz-basierten Analyse der Körperzusammensetzung auf das Nierentransplantat- und Patientenüberleben im „Eurotransplant Senior Program“</i>	49
4.5	<i>Einfluss der Körperzusammensetzung in der initialen CT-Diagnostik auf das Überleben bei Patienten und Patientinnen mit Pankreas-Adenokarzinom</i>	63
<b>5</b>	<b>Diskussion der eigenen Arbeiten</b>	<b>77</b>
5.1	<i>Weltweit erste PACS-integrierte und auf Künstlicher Intelligenz-basierte Analyse der Körperzusammensetzung</i>	77
5.2	<i>Festlegung eines spezifischen Endpunkts zur Analyse der klinischen Relevanz der Künstlichen Intelligenz-basierten Körperzusammensetzung</i>	78
5.3	<i>Klinische Relevanz der Künstlichen Intelligenz-basierten Körperzusammensetzung bei kardiovaskulären Patienten und Patientinnen mit Marfan-Syndrom</i>	80
5.4	<i>Klinische Relevanz der Künstlichen Intelligenz-basierten Körperzusammensetzung bei Empfängern von Nierentransplantaten im Rahmen des „Eurotransplant Senior Program“</i>	81
5.5	<i>Klinische Relevanz der Künstlichen Intelligenz-basierten Körperzusammensetzung bei onkologischen Patienten und Patientinnen mit Pankreaskarzinom</i>	81
5.6	<i>Bedeutung der Forschungsarbeiten</i>	82
5.7	<i>Schlussfolgerungen</i>	85
5.8	<i>Limitationen</i>	87
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>89</b>
<b>7</b>	<b>Liste der in dieser Habilitationsschrift verwendeten Originalarbeiten</b>	<b>93</b>

<b>8</b>	<b>Literaturangaben .....</b>	<b>94</b>
<b>9</b>	<b>Danksagung .....</b>	<b>108</b>
<b>10</b>	<b>Erklärung.....</b>	<b>109</b>

## 2 Abkürzungen

BMI = “body mass index“, übersetzt: Körpermasseindex

CT = Computertomographie

EKG = Elektrokardiographie

ESP = “Eurotransplant Senior Program“, übersetzt: Eurotransplant Senioren Programm

FOLFIRINOX = Folinsäure, 5-Fluorouracil, Irinotecan und Oxaliplatin

HU = “Hounsfield units“, übersetzt: Hounsfield-Einheiten

KI = Künstliche Intelligenz

MRT = Magnetresonanztomographie

PACS = “picture archiving and communication system“, übersetzt: Bildablage- und Kommunikationssystem

PMI = “psoas muscle index“, übersetzt: Psoasmuskel-Index

RECIST = “response evaluation criteria in solid tumors“, übersetzt: Evaluation des Therapieansprechens bei soliden Tumoren

SAT = “subcutaneous adipose tissue“, übersetzt: subkutanes Fettgewebe

SMD = “skeletal muscle density“, übersetzt: Skelettmuskel-Dichte

SMI = “skeletal muscle index“, übersetzt: Skelettmuskel-Index

TTE = transthorakale Echokardiographie

VAT = “visceral adipose tissue“, übersetzt: viszerales Fettgewebe

XAI = “explainable artificial intelligence“, übersetzt: erklärbare Künstliche Intelligenz

### 3 Einleitung

Für die maßgeschneiderten Therapien der Zukunft einer personalisierten Medizin steht die Radiologie im Mittelpunkt einer individualisierten Diagnostik<sup>1,2</sup>. Neben der klassischen Erhebung und Beurteilung des Bildbefundes liegen in vielen Bilddatensätzen bereits heute zusätzliche Informationen vor, die für geschlechts- und andere gruppenspezifische Risikostratifikationen genutzt werden könnten<sup>3,4</sup>. Zunehmend hat sich die Körperzusammensetzung, also die Verteilung von Muskel, Knochen und Fettgewebe im menschlichen Körper, als ein wichtiger Indikator für die individuelle körperliche Fitness und als möglicher Risikofaktor für klinische Ausgänge etabliert<sup>5,6</sup>. Im Gegensatz zu dem weit verbreiteten Body Mass Index (BMI) lässt sich anhand der Körperzusammensetzung differenzieren, welche Gewebeanteile zum Körpergewicht beitragen. Der BMI kann nämlich keine Informationen zum Verhältnis von Fettgewebe und Muskelmasse zum individuellen Körpergewicht liefern. Folglich können zwei verschiedene Personen trotz gleichem BMI, Geschlecht und Alter eine komplett unterschiedliche Körperzusammensetzung besitzen<sup>7,8</sup>. Da sich dank der Bildgebung die Körperzusammensetzung (im Englischen als „Body Composition“ bezeichnet) zuverlässig bestimmen lässt, ist das wissenschaftliche und klinische Interesse an einem Einsatz in der alltäglichen klinischen Routine stetig gewachsen<sup>9</sup>. Bisher bleiben leider wichtige metabolische Informationen aus Bilddatensätzen häufig ungenutzt, obwohl die Analyse der Körperzusammensetzung aus der Bildgebung ohne zusätzliche Belastung für die Patienten und Patientinnen möglich ist<sup>10</sup>. Die moderne Radiologie muss und will sich dieser Herausforderung stellen, um die Qualität der medizinischen Versorgung und Prävention weiter zu verbessern.

#### 3.1 Body Mass Index

Der BMI, definiert als das Gewicht in Kilogramm geteilt durch die Körpergröße in Metern zum Quadrat, wird weltweit für die Eingruppierung von Personen mit Normalgewicht, Untergewicht, Übergewicht und Adipositas genutzt. Dabei gilt ein BMI von 25 bis 29,9 kg/m<sup>2</sup> als Übergewicht, während ein BMI von > 30 kg/m<sup>2</sup> als Adipositas und ein BMI > 40 kg/m<sup>2</sup> als Adipositas per magna bezeichnet werden. Der Grenzwert für Untergewicht wird nach Angaben der Weltgesundheitsorganisation bei einem BMI von < 18,5 kg/m<sup>2</sup> festgelegt<sup>11</sup>.

Die Prävalenz von Übergewicht und Adipositas nimmt in den letzten Jahrzehnten stark zu. In Deutschland waren 2019 und 2020 nach Angaben des Robert-Koch-Instituts 46,6% der Frauen und 60,5% der Männer von Übergewicht und Adipositas betroffen. Dabei steigt die Prävalenz im Laufe der Alters deutlich an<sup>12</sup>. Übergewicht und Adipositas im Erwachsenenalter ist mit

einer deutlichen Verringerung der Lebenserwartung verbunden und es wird vermutet, dass die steigende Prävalenz den zuletzt stetigen Anstieg der Lebenserwartung stoppen könnte<sup>13,14</sup>. Begründet wird dies dadurch, dass Übergewicht und Adipositas mit einer stark erhöhten Mortalität und Morbidität einhergehen. So sind unter anderem Diabetes Typ 2, arterielle Hypertension, Herzinsuffizienz, koronare Herzerkrankung, Krebserkrankungen und chronische Niereninsuffizienz mit einem pathologisch erhöhten BMI assoziiert<sup>15</sup>. Dabei können bereits moderate Gewichtsabnahmen zu einer Verbesserung dieser Komorbiditäten führen<sup>16</sup>.

Auf der anderen Seite sind krankheitsassoziierte Gewichtsabnahmen und das Vorhandensein von Untergewicht, insbesondere bei Krebskranken, als Risikofaktoren in den Fokus gerückt<sup>17</sup>. Für kritisch kranke chirurgische Patienten und Patientinnen wird mittlerweile eine parenterale Ernährung innerhalb der ersten 48 Stunden empfohlen<sup>18</sup>. Bei älteren Menschen ist der unfreiwillige Verlust von mehr als 5 bis 10 Prozent des normalen Gewichts mit einem signifikant erhöhten Sterblichkeitsrisiko verbunden<sup>7</sup>. Einerseits rührt hier der Gewichtsverlust häufig von einer sozialen Deprivation und der damit verbundenen Appetitlosigkeit her. Andererseits kann die Gewichtsabnahme als ein Symptom einer sich entwickelnden Kachexie, also einem metabolischen Syndrom, das durch Muskelverlust mit oder ohne Verlust der Fettmasse gekennzeichnet ist, gewertet werden<sup>19</sup>. Daher ist die Beziehung zwischen Gewicht und Mortalität nicht linear, obwohl generell ein höherer BMI mit einer erhöhten Mortalität einhergeht. Stattdessen kann das Risikoprofil als eine J-förmige Kurve beschrieben werden, die eine höhere Mortalität für Menschen mit einem BMI von  $<20 \text{ kg/m}^2$  und Menschen mit einem BMI von  $>25 \text{ kg/m}^2$  demonstriert<sup>20</sup>.

Trotz seiner Fehleranfälligkeit gilt die Berechnung des BMI weiterhin als der wichtigste akzeptierte Parameter, um den Ernährungszustand einer Person zu bestimmen. Der BMI ist einfach zu berechnen und korreliert gut mit der individuellen Fettmasse<sup>21</sup>. Allerdings ist die Aussagekraft des BMI in bestimmten Fällen eingeschränkt. So sollten Mediziner berücksichtigen, dass der BMI bei zwar übergewichtigen, aber sehr muskulösen Personen (wie beispielsweise Profisportler oder Bodybuilder) den Grad der Adipositas überschätzen kann. Dagegen kann der BMI bei älteren Menschen, bei denen ein altersbedingter Verlust der Muskelmasse auftritt, den Anteil der Fettmasse unterschätzen, da Fettgewebe deutlich leichter als Muskelgewebe ist. Teilweise wird diese Unterschätzung des wahren Grades der Adipositas dadurch ausgeglichen, dass bei der Berechnung des BMI immer die aktuelle Körpergröße verwendet wird und dabei der altersbedingte Größenverlust (z. B. durch Osteoporose, Kyphose) nicht berücksichtigt wird<sup>22,23</sup>. Dadurch wird bei Menschen mit altersbedingtem Größenverlust

ein künstlich hoher BMI berechnet, der jedoch den Verlust an (schwerer) Muskelmasse und die Zunahme an (leichter) Fettmasse widerspiegelt.

### 3.2 Analyse der Körperzusammensetzung mittels Bioimpedanz-Messung

Eine konventionelle Methode zur Erhebung der Körperzusammensetzung ist die Bioimpedanz-Messung. Indem man Elektroden an einem Bein und einem Arm anbringt oder indem man sich auf die Fußplatten einer speziellen Waage stellt, wird die Impedanz des menschlichen Körpers gemessen. Dabei ist die korrekte Platzierung der Elektroden wichtig, da ansonsten große Schwankungen der Impedanz und damit Messfehler bei Schätzung des Körperwassers auftreten können. Besonders fehleranfällig ist die Bioimpedanz-Methode bei Elektrolytstörungen und abnormalen Flüssigkeitsansammlungen<sup>24</sup>. Da die verschiedenen Körperkompartimente unterschiedliche Leitfähigkeiten besitzen, können durch die Ermittlung der Impedanz Rückschlüsse auf die Körperzusammensetzung gezogen werden. Dadurch lassen sich die Parameter Fettmasse, fettfreie Masse, Magermasse, Körperzellmasse und extrazelluläre Masse bestimmen<sup>25</sup>. Allerdings hat die Bioimpedanz-Methode den Nachteil, dass zur korrekten Berechnung dieser Parameter spezifische Formeln in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht und Population gewählt werden müssen<sup>26</sup>. Zudem scheint die Zuverlässigkeit bei diversen Studienkohorten mit unterschiedlicher körperlicher Aktivität und Ethnien eingeschränkt zu sein<sup>27</sup>. Eine weitere Limitation dieser Messmethode besteht darin, dass Bioimpedanz-Messgeräte nicht zur standardmäßigen Ausrüstung im medizinischen Bereich gehören und somit die Anschaffung mit erheblichen Kosten verbunden ist<sup>28</sup>. Ferner können nur Personen mittels der Bioimpedanz-Methode untersucht werden, die kein relevantes Fremdmaterial (z.B. Herzschrittmacher) in sich tragen und körperlich fit genug sind, um die häufig im Stehen verrichtete Messung durchführen lassen zu können<sup>26</sup>.

### 3.3 Analyse der Körperzusammensetzung mittels Bildgebung

Die bildbasierte Analyse der Körperzusammensetzung hat im Vergleich zur Bioimpedanz-basierten Methode den großen Vorteil, dass bereits vorhandene Bilddaten genutzt werden können, ohne dass weitere Geräte angeschafft werden müssen<sup>29</sup>. Eine zusätzliche Belastung für die Patienten und Patientinnen entsteht nicht, wenn die Bilddaten im Rahmen der klinischen Routine erhoben wurden. Dank moderner Bildgebungsverfahren, einschließlich der Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT), kann die Körperzusammensetzung anhand nur eines Schnittbildes zuverlässig bestimmt werden<sup>30</sup>. Dabei werden die Anteile von verschiedenen Geweben wie Muskel, viszerales Fettgewebe und

subkutanes Fettgewebe analysiert. Die am häufigsten benutzte Höhe des Schnittbildes ist dabei der dritte Lendenwirbelkörper. Anhand des Schnittbildes auf dieser Höhe können beispielsweise die Muskelmasse der gesamten Skelettmuskulatur und/oder isoliert des Psoasmuskels betrachtet werden, für die es definierte Referenzwerte für das Vorhandensein einer Sarkopenie gibt<sup>31</sup>.

Dagegen liegen für die MRT-Bildgebung aktuell noch keine definierten Referenzwerte für das Vorhandensein einer Sarkopenie vor. Darüber hinaus hat die MRT im Vergleich zur CT den Nachteil, dass neben der relativen Verteilung der verschiedenen Gewebe die Dichte der verschiedenen Gewebearten nicht bestimmt werden können. Dabei korreliert die in der CT gemessene Dichte der Körpermuskulatur mit dem Grad der Muskelverfettung, welcher als wichtiger Indikator für die körperliche Fitness angesehen werden kann<sup>32-35</sup>. Dabei gilt, dass niedrige HU-Werte auf eine höhere Verfettung der Muskulatur und reduzierte körperliche Fitness hindeuten, während hohe HU-Werte auf eine kräftige Muskulatur und einen guten Trainingszustand hinweisen.

#### 3.4 Nutzen der Analyse der Körperzusammensetzung

Die gewonnenen metabolischen Informationen aus der Analyse der Körperzusammensetzung können genutzt werden, um gebrechliche Patienten und Patientinnen, die also an Frailty leiden, zu identifizieren<sup>36</sup>. Zum Beispiel können so Personen mit Übergewicht und Muskelschwund entdeckt werden, die zwar einen normalen BMI, aber eine reduzierte Muskelmasse und eine erhöhte Fettmasse haben<sup>24</sup>. Die Detektion von Frailty kann dazu dienen, gezielte Präventionsmaßnahmen wie Trainingsprogramme und proteinreiche Ernährung frühzeitig einzuleiten und so das Risiko für mögliche negative klinische Ausgänge zu reduzieren<sup>37</sup>.

Die Vermeidung möglicher negativer Ausgänge ist auch aus gesundheitsökonomischer Betrachtung von hoher Relevanz: gelingt es beispielsweise, frühzeitig Risikofaktoren in der Bildgebung für eine verlängerte kostenintensive Krankenhausbehandlung zu identifizieren, können durch gezielte Präventionsmaßnahmen die negativen Folgen einer als ungünstig bewerteten Körperzusammensetzung abgemildert werden und so Kosten im Gesundheitssystem reduziert werden<sup>38</sup>. Außerdem können Änderungen in der Körperzusammensetzung im Verlauf einer Behandlung, z.B. bei onkologischen Patienten und Patientinnen mit Chemotherapie oder Covid-19-Erkrankten mit künstlicher Beatmung, auf einen zunehmenden Muskelschwund oder Verlust von im Fettgewebe gespeicherten Energiereserven hinweisen<sup>39,40</sup>.



### 3.5 Künstliche Intelligenz und Digital Health

Die Künstliche Intelligenz (KI) ermöglicht es, komplexe Bildinformationen in großen Bilddatensätzen in kurzer Zeit zu analysieren. Dabei ist neben dem wissenschaftlichen Interesse auch das klinische Interesse an der KI-basierten Analyse der Körperzusammensetzung in der Bildgebung gestiegen, da bereits zahlreiche Studien den Nutzen in verschiedenen Kohorten belegen konnten<sup>17,33-35</sup>. Jedoch besteht eine wichtige Limitation der Analyse der Körperzusammensetzung in dem hohen Zeit- und Personalaufwand, der durch eine manuelle Bildsegmentierung entsteht, also die Aufteilung der verschiedenen Gewebearten in der Bildgebung<sup>41</sup>. Eine routinemäßige Implementation dieser Analyse in der Radiologie wäre daher neben der standardmäßigen radiologischen Befundung kaum möglich. Im Gegensatz zur manuellen Segmentierung könnte eine auf KI-basierte Segmentierung die Analyse automatisieren und dadurch innerhalb kürzester Zeit eine Analyse der Körperzusammensetzung ermöglichen<sup>42</sup>. Darüber hinaus benötigt eine automatisierte Bildsegmentierung keine speziell ausgebildeten Fachleute für die manuelle oder semi-manuelle Bildsegmentierung<sup>43,44</sup>.

Da in den meisten Kliniken die Bildspeicherung digital erfolgt, kann die Radiologie durch ihre gute Vernetzung mit anderen Abteilungen auch eine besondere Vorreiterrolle bei der digitalen Gesundheit (Digital Health), also der Verschmelzung medizinischen Wissens mit modernen Informations- und Kommunikationstechnologien zur Verbesserung der Gesundheit und Gesundheitsökonomie, einnehmen<sup>45</sup>. Obwohl durch die zunehmende Digitalisierung der Medizin immer mehr Daten zur Verfügung stehen, mangelt es derzeit noch an einer Interoperabilität, da die Daten aus isolierten Datenbanken und inkompatiblen Systemen schwer auszutauschen, zu analysieren und zu interpretieren sind<sup>46</sup>. Im Gegensatz dazu stehen die medizinischen Bilddaten von Patienten und Patientinnen den berechtigten Personen (sprich: den behandelnden Medizinern aller Abteilungen einer Klinik) prinzipiell zur Verfügung und können für die Behandlung genutzt werden. Mit der Etablierung einer KI-basierten Analyse der Körperzusammensetzung aus bereits bestehenden Bilddaten kann die interdisziplinär gut aufgestellte Radiologie ein positives Beispiel für das große Potential einer Vernetzung von Daten und KI in Zeiten von digitaler Medizin bieten<sup>47</sup>.

### 3.6 Externe Software-Lösungen versus PACS-integrierte Software-Lösungen

Bisherige wissenschaftliche Studien zur Analyse der bildbasierten Körperzusammensetzung wurden mit speziellen externen Software-Programmen durchgeführt<sup>43,44</sup>. Eine der am häufigsten genutzten konventionellen Software-Lösungen ist TomoVision, welche eine semi-manuelle Analyse in zahlreichen wissenschaftlichen Untersuchungen ermöglicht hat<sup>48</sup>. Für die

Nutzung der externen Software-Lösungen ist es zunächst notwendig, die verfügbaren Bilddatensätze zu exportieren. Anschließend werden die Bilddatensätze in das externe Software-Programm importiert und weiterbearbeitet. Dies erfordert neben den technischen Ressourcen auch personelle Ressourcen, da sichergestellt werden muss, dass die Anwendung der externen Software-Programme korrekt erfolgt. Dafür müssen die Forschenden ausgebildet und trainiert werden, um Fehler in der Analyse zu verhindern. Wichtig ist zudem, dass die Anwender und Anwenderinnen im Umgang mit den sensiblen Patientendaten geschult werden, damit der Schutz der Bilddaten außerhalb des PACS sichergestellt ist.

Im Gegensatz dazu würden PACS-integrierte Lösungen den Vorteil bieten, dass ein Datentransfer dieser sensiblen Bilddaten nicht notwendig ist. Bei einer PACS-integrierten Lösung würde in analoger Weise wie bei einer Messung zum Beispiel eines Lungenrundherdes oder des Aortendurchmessers mit anschließender Speicherung die Analyse der Körperzusammensetzung direkt über ein ergänzendes Software-Werkzeug in der PACS-Benutzeroberfläche erfolgen<sup>49</sup>. Datenschutzrechtliche Bedenken sind dabei also nicht zu befürchten. Der Nachteil besteht allerdings darin, dass eine integrierte Lösung jeweils nur bei dem entsprechenden PACS-Anbieter zur Verfügung steht. Dies kann zum Beispiel zum Problem werden, wenn bei multizentrischen Studien zur Körperzusammensetzung nicht der gleiche PACS-Anbieter verwendet wird.

### 3.7 Opportunistische Screenings

In der Bildgebung beziehen sich opportunistische Screening auf die Detektion von unerwarteten Befunden, die zum Beispiel bei der Durchführung einer CT-Untersuchung aufgrund anderer Indikationen gefunden werden<sup>50</sup>. Ähnlich einer zusätzlichen Blutdruckmessung beim Besuch einer Hausarztpraxis aus anderen Gründen, kann die Bildgebung genutzt werden, um bei Personen, die eine CT des Thorax zur Beurteilung des Lungenparenchyms erhalten, nach zusätzlichen relevanten Abnormalitäten wie pulmonale Herdbefunde, Aortenaneurysmen und Knochenveränderungen zu suchen<sup>51</sup>.

Im Gegensatz dazu stehen die organisierten Screenings, bei denen im Rahmen von Früherkennungsprogrammen nach bestimmten Befunden gezielt gesucht wird<sup>52</sup>. Das wichtigste Beispiel ist dabei das Mammographie-Screening, das in Deutschland allen Frauen zwischen 50 und 69 Jahren alle zwei Jahre angeboten wird<sup>53</sup>. Zahlreiche Studien konnten zudem einen positiven Effekt der organisierten Screenings zur Früherkennung von Lungenkrebs nachweisen – allerdings haben diese bisher noch keinen Einzug in die deutschen Leitlinien-Empfehlungen gefunden<sup>54-56</sup>.

Sowohl bei den opportunistischen als auch den gezielten Screenings müssen mögliche negative Konsequenzen beachtet werden. So können falsch positive Befunde im Rahmen der Screenings weitere invasive und potenziell risikoreiche diagnostische Verfahren nach sich ziehen, wie die histologische Sicherung des Befundes mittels Biopsie<sup>57</sup>. Darüber hinaus kann es zu einer Verunsicherung und unnötigen Angst der Personen mit falsch positiven Befunden kommen<sup>58</sup>. Ein weiterer wichtiger Aspekt ist die Kosten-Nutzen-Abwägung, da die Screenings mit einem hohen Aufwand an medizinischen Ressourcen einhergehen<sup>59</sup>. Da die finanziellen und personellen Ressourcen im Gesundheitssystem limitiert sind, können nur solche Screenings durchgeführt werden, deren wissenschaftlich belegter Nutzen in einem ausgewogenen Verhältnis zu deren Kosten stehen<sup>60</sup>.

Opportunistische Screenings in der CT-Bildgebung basieren auf bisher weitgehend ungenutzt gebliebene Bildgebungsdaten, die in den CT-Untersuchungen des Thorax und Abdomens enthalten sind und im Allgemeinen nicht mit der spezifischen klinischen Indikation in Zusammenhang stehen. Damit können diese zufälligen Informationen aus der Bildgebung verwendet werden, um die Prävention zu verbessern, Risikoprofile zu erstellen und relevante präsymptomatische Krankheiten zu entdecken<sup>3</sup>.

Durch die größere Verfügbarkeit von moderner Bildgebung und der steigenden Anzahl an CT-Untersuchungen ist das Interesse an opportunistischen Screenings gewachsen<sup>61</sup>. Begünstigt wird dieser Trend dadurch, dass ein wachsendes Angebot an KI-basierten Anwendungen die schnelle und automatisierte Detektion von relevanten Befunden ermöglicht<sup>62,63</sup>. Eine hohe Bedeutung hat dabei die „Explainable Artificial Intelligence“ (XAI), also die erklärbare Künstliche Intelligenz, die es ermöglichen soll, dass die Ergebnisse von KI-Systemen, wie z.B. neuronalen Netzwerken und Deep Learning, nachvollziehbar werden<sup>64,65</sup>. Damit ermöglicht die XAI menschlichen Nutzern die Interpretierbarkeit von Ergebnissen, was beides für das Vertrauen und die effektive Nutzung dieser Systeme unerlässlich ist<sup>66</sup>. Hinzu kommt, dass die Anwendung von XAI aus medizinrechtlichen Gründen eine wichtige Voraussetzung für die Implementation von KI-Systemen im Gesundheitssystem ist<sup>67</sup>. Werden diese Hürden überwunden, kann die Auswertung von bisher ungenutzten Bildgebungsdaten durch KI-Systeme einen wichtigen Beitrag für die Mehrwertinitiativen der Digital Health leisten, bei denen bereits vorhandene Datensätze dank der Digitalisierung nutzbar gemacht werden<sup>68</sup>.

### 3.8 Prävention und Therapiemöglichkeiten

Wichtige Beispiele für die Gewinnung zusätzlicher metabolischer Information aus der Bildgebung im Rahmen der opportunistischen Screenings sind die Knochendichtemessung für

die Osteoporose-Detektion, die Quantifizierung der Kalzifikation der Koronararterien zur Risikostratifizierung kardiovaskulärer Ereignisse (Agatston-Score), die Quantifizierung von viszeralem Fett zur Entdeckung eines metabolischen Syndroms und die Quantifizierung von Leberfett zur Bestimmung des Leberverfettungsgrades. Darüber hinaus werden die Messungen der Muskelmasse und Muskeldichte zur bildbasierten Detektion von Sarkopenie genutzt<sup>69-71</sup>. Individuelle metabolische Informationen aus der Bildgebung stehen der Präzisionsmedizin zur Verfügung, um Risikoprofile zu erstellen und drohende Morbidität und Mortalität abzuwenden. Werden beispielsweise bei entsprechendem Risikoprofil frühzeitig Präventionsmaßnahmen eingeleitet, die protektive Verhaltensänderungen fördern, kann das Risiko von kardiovaskulären Ereignissen wie Herzinfarkt und Schlaganfall reduziert werden<sup>72</sup>. Da das Vorhandensein von Sarkopenie als ein wichtiger Risikofaktor für perioperative Komplikationen gilt, kann deren Detektion eine wichtige Rolle bei individuellen Therapieplanung und Therapieentscheidung spielen<sup>17</sup>. Des Weiteren stellen gezielte Trainingsprogramme und proteinreiche Ernährung eine Therapiemöglichkeit dar<sup>73</sup>.

Im Rahmen von gezielten und opportunistischen Screenings ermöglicht die Prävention in der Bildgebung darüber hinaus die frühzeitige Erkennung von Krebserkrankungen, wodurch eine Behandlung frühzeitiger begonnen und die Prognose verbessert werden kann<sup>74,75</sup>. Können etwa maligne Lungentumoren im Frühstadium kurativ-chirurgisch reseziert werden, kommen in späteren Stadien lediglich palliative Therapiekonzepte in Frage. Entsprechend unterschiedlich ist die Prognose des häufigsten Subtyps: im Frühstadium beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate beim Nicht-kleinzellige Lungenkarzinoms circa 80%, während im fortgeschrittenen Stadium mit multiplen Metastasen die mediane Überlebenszeit lediglich acht bis zwölf Monate beträgt. Aufgrund dieser großen Unterschiede spielt die Bildgebung im Rahmen der Prävention eine zunehmend wichtige Rolle, um die Gesundheit und die Lebensqualität der Patienten und Patientinnen zu verbessern<sup>76</sup>.

### 3.9 Definition klinischer Endpunkte

Um den Nutzen der Analyse der Körperzusammensetzung beispielsweise als möglicher positiver oder negativer Bildgebungsprädiktor messen zu können, werden definierte klinische Endpunkte benötigt<sup>77</sup>. Während sich für onkologische Patienten und Patientinnen unter Chemotherapie die Berechnung des Einflusses der Körperzusammensetzung auf Überlebensdaten eignet, kann bei Personen mit kardiovaskulären Erkrankungen der Einfluss der Körperzusammensetzung auf die Häufigkeit von peri-interventionellen Komplikationen und die Krankenhausaufenthaltsdauer sinnvoll sein<sup>78</sup>. Nur wenn die untersuchten Endpunkte

bzw. klinischen Ausgänge gut dokumentiert sind, ist es überhaupt möglich, den Einfluss der bildbasierten Analyse der Körperzusammensetzung zu bestimmen. Hierzu sind interdisziplinäre Kooperationen mit den verschiedenen Kliniken der Patientenversorgung notwendig<sup>79</sup>. In manchen Fällen ergeben sich die definierten Endpunkte aus Bildgebung selbst, zum Beispiel bei Verlaufsuntersuchungen zum Monitoring eines Therapieerfolges bei Krebserkrankungen<sup>80,81</sup>. Dank bereits etablierter Kriterien für das Therapieansprechen in der Bildgebung, z.B. der „Response Evaluation Criteria In Solid Tumors“ (RECIST), lassen sich der Endpunkt Behandlungserfolg in medizinischen Forschungsstudien objektivieren<sup>82,83</sup>. Allerdings stehen solch etablierte Messmethoden für die Definition von Endpunkten nicht immer zur Verfügung. Für den Endpunkt progressive Aortendilatation bei Personen mit genetischen Aortenerkrankungen (wie dem Marfan-Syndrom) ist unklar, ob das Monitoring der Aortendilatation mittels transthorakaler Echokardiographie (TTE) oder mittels CT erfolgen sollte<sup>84-86</sup>. In diesen Fällen müssen also verschiedene Messmethoden miteinander verglichen werden, um einen spezifischen klinischen Endpunkt überhaupt definieren zu können. Erst dann wird es möglich, den Einfluss der Körperzusammensetzung auf den definierten klinischen Endpunkt zu analysieren.

### 3.10 Vergleich von Messmethoden

In zahlreichen Studien werden zum Vergleich von Messmethoden Korrelationsanalysen, etwa die Korrelationsanalyse nach Pearson, verwendet<sup>87-89</sup>. Dabei ist eine gute Korrelation gleicher Messpunkte mittels unterschiedlicher Messmethoden keineswegs überraschend und sagt nur wenig über die Vergleichbarkeit dieser verschiedenen Messmethoden aus. Im Gegensatz dazu eignen sich Bland-Altman Grafiken deutlich besser, um die Übereinstimmung zwischen zwei Messwertreihen zu prüfen<sup>90</sup>. In einer Bland-Altman Grafik wird die mittlere Differenz dargestellt, wobei der Abstand zur Nulllinie umso geringer ist, je stärker die beiden Messmethoden übereinstimmen. Ist der Abstand zur Nulllinie dagegen groß, so liegt ein systematischer Messunterschied zwischen den beiden Methoden vor, der als Abweichung oder Bias bezeichnet wird<sup>91</sup>. Liegt eine relevante Abweichung vor, so sollte für die Definition eines klinischen Endpunktes nur die Messmethode angewendet werden, die in der klinischen Routine als Goldstandard angesehen wird. Beispielsweise gilt die CT-Angiographie im klinischen Alltag als Goldstandard für die Ausmessung der Aorta und zur prä-operativen Planung eines Aortenersatzes<sup>92,93</sup>. Dagegen ist es beim Monitoring von häufig sehr jungen Personen mit genetischen Aortenerkrankungen, wie zum Beispiel das Marfan-Syndrom, bisher unklar, ob die TTE der CT-Angiographie bezüglich der hohen Messgenauigkeit vergleichbar ist<sup>86</sup>. Aufgrund

der relevanten Strahlenbelastung durch repetitive CT-Untersuchungen im Rahmen der regelmäßigen Verlaufskontrollen ist der Vergleich zur TTE von hoher klinischer Relevanz<sup>94</sup>. Schließlich kann der Vergleich verschiedener Messmethoden genutzt werden, um festzulegen, welche Messmethode für die Definition bestimmter klinischer Endpunkte am besten geeignet ist.

### 3.11 Fragestellung und Zielsetzung

Die methodischen und klinisch-retrospektiven Arbeiten dienen dem Ziel, zukünftig in der klinischen Routine eine automatisierte Analyse der Körperzusammensetzung bei der CT-Bildgebung anbieten zu können.

In der ersten methodischen Arbeit soll eine auf KI-basierte automatisierte Bildsegmentierung trainiert und validiert werden, die weltweit erstmalig in einem weit verbreiteten Bildablage- und Kommunikationssystem (=„Picture Archiving and Communication System“, kurz PACS) integriert ist und eine automatisierte Analyse der individuellen Körperzusammensetzung aus CT-Bilddatensätzen zulässt. Um den Nutzen der KI-basierten Körperzusammensetzung untersuchen zu können, werden klinische Endpunkte in verschiedenen Studienkohorten definiert. Um den Endpunkt „progressive Aortendilatation“ bei Personen mit genetischen Aortenerkrankungen zu definieren, sind sehr genaue Messungen der Aortenwurzel notwendig. Daher soll die in der zweiten methodischen Studie das Maß der Übereinstimmungen der Messwerte in der CT-Angiographie und transthorakalen Echokardiographie (TTE) zum Monitoring bei Personen mit Marfan-Syndrom und verwandten Erkrankungen geprüft werden, um später die klinische Relevanz der Körperzusammensetzung für den Endpunkt „progressive Aortendilatation“ analysieren zu können.

Nach den methodischen Vorarbeiten werden drei retrospektive Studien die Hypothese prüfen, ob die KI-basierte Körperzusammensetzung einen Einfluss auf definierte Endpunkte hat und damit ein Nutzen für die Anwendung in der klinischen Routine abgeleitet werden kann. Dabei soll die neu etablierte KI-basierte Methode zur automatisierten Bildsegmentierung genutzt werden, um in retrospektiven Studien den Einfluss der Körperzusammensetzung auf klinische Ausgänge zu analysieren. Erstens soll der mögliche Einfluss der individuellen Körperzusammensetzung auf die progressive Aortendilatation bei kardiovaskulären Erkrankten mit Marfan-Syndrom untersucht werden. Zweitens soll in einer Langzeitstudie erstmalig der Einfluss der individuellen Körperzusammensetzung auf das Transplantatüberleben und das Patientenüberleben bei älteren Empfängern von Nierentransplantaten aus dem „Eurotransplant Senior Programm“ überprüft werden. Drittens soll in einem onkologischen Studienkollektiv bei

Krebskranken mit Pankreaskarzinom die KI-basierte Analyse der individuellen Körperzusammensetzung genutzt werden, um mögliche Risikofaktoren bei chirurgisch und nicht-chirurgisch behandelten Krebserkrankten zu identifizieren.

Die methodischen und klinisch-retrospektiven Arbeiten sollen der angestrebten Etablierung der KI-basierten Analyse der Körperzusammensetzung dienen und die klinische Relevanz der KI-basierten Körperzusammensetzung in verschiedenen Studienkohorten untersuchen. Dabei werden bereits vorhandene Bilddatensätze genutzt, um mithilfe der KI bildbasierte, prognostische Biomarker in hoher Geschwindigkeit zu identifizieren.

## 4 Darstellung der eigenen Arbeiten

### 4.1 Erste PACS-integrierte auf Künstlicher Intelligenz-basierte Software-Lösung zur rasanten und völlig automatisierten Analyse der Körperzusammensetzung aus der CT-Bildgebung in der klinischen Routine

**Nick Lasse Beetz**, Christoph Maier, Laura Segger, Seyd Shnayien, Tobias Daniel Trippel, Norbert Lindow, Khaled Bousabarah, Malte Westerhoff, Uli Fehrenbach, Dominik Geisel. *First PACS-integrated artificial intelligence-based software tool for rapid and fully automatic analysis of body composition from CT in clinical routine*. Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle Clinical Reports, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1002/crt2.44>.

Um eine automatisierte Analyse der Körperzusammensetzung in der CT zu ermöglichen, wurde ein KI-basiertes neuronales Netzwerk trainiert. Die Performance wurde mit der anderer etablierter Segmentierungsmethoden verglichen. Die Ergebnisse wurden in der angeführten Studie wie folgt vorgestellt:

„Die Studie dient der externen Validierung der weltweit ersten PACS-integrierten und auf KI-basierten Software-Lösung. Diese ist darauf trainiert, automatisch eine vordefinierte Schicht am dritten Lendenwirbel in der CT zu erkennen (L3-Erkennung) und automatisch eine vollständige Bildsegmentierung für die Analyse der Körperzusammensetzung durchzuführen. Die Performance der KI-basierten Methode wurde hinsichtlich Geschwindigkeit und Genauigkeit der Gewebeflächenberechnung mit einem konventionellen, bereits etablierten semi-manuellen Bildsegmentierungstools verglichen. Zur vollautomatischen Analyse der Körperzusammensetzung mit L3-Erkennung wurden konventionelle neuronale Netzwerke, U-Nets, trainiert (Visage Imaging). Zum Vergleich mit einer herkömmlichen Bildsegmentierungssoftware (TomoVision) wurden die gleichen Schnittbilder von zufällig ausgewählten CT-Datensätzen auf mittlerer L3-Höhe von zwei Experten semi-manuell segmentiert. Bei beiden Verfahren wurde die benötigte Zeit gemessen. Das Gewebe wurde in Skelettmuskel, Psoasmuskel, viszerales Fettgewebe (VAT) und subkutanes Fettgewebe (SAT) differenziert. Die Erfolgsrate der KI-basierten L3-Erkennung betrug 100 %. Bezüglich der Genauigkeit der Gewebeflächenberechnung ergaben sich relative Unterschiede zwischen der automatisierten KI-basierten und manuellen von zwei Experten durchgeführten Bildsegmentierung von jeweils 0,22 % bzw. 0,16 % für die Skelettmuskulatur, 0,47 % bzw.



0,49 % für den Psoasmuskel, 0,42 % bzw. 0,42 % für die VAT, und 0,18 % bzw. 0,18 % für die SAT. Die KI-basierte automatische Bildsegmentierung war signifikant schneller als die semi-automatische Bildsegmentierung (Experte 1:  $3\pm 0$  Sekunden vs.  $170\pm 40$  Sekunden,  $p < 0,001$ ; Experte 2:  $152\pm 40$  Sekunden,  $p < 0,001$ ). Zusammenfassend kann die automatisierte KI-basierte und PACS-integrierte Analyse der Körperzusammensetzung übereinstimmende Ergebnisse im Vergleich zur semi-manuellen Methode liefern, ohne dass ein Transfer kritischer Patientendaten notwendig ist. Individuelle metabolische Informationen der Patienten und Patientinnen können neben dem klassischen radiologischen Bildbericht beigefügt und den überweisenden Medizinern übermittelt werden.“

(Übersetzung des in englischer Sprache verfassten Abstracts durch den Autor).

# First PACS-integrated artificial intelligence-based software tool for rapid and fully automatic analysis of body composition from CT in clinical routine

Nick Lasse Beetz<sup>1,2\*</sup> , Christoph Maier<sup>1</sup>, Laura Segger<sup>1</sup>, Seyd Shnayien<sup>1</sup>, Tobias Daniel Trippel<sup>2,3</sup>, Norbert Lindow<sup>4</sup>, Khaled Bousabarah<sup>4</sup>, Malte Westerhoff<sup>4</sup>, Uli Fehrenbach<sup>1</sup> & Dominik Geisel<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Radiology, Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin, Germany; <sup>2</sup>DZHK (German Centre for Cardiovascular Research), partner site Berlin, Berlin, Germany; <sup>3</sup>Department of Internal Medicine – Cardiology, Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin, Germany; <sup>4</sup>Visage Imaging GmbH, Berlin, Germany

## Abstract

**Background** To externally evaluate the first picture archiving communications system (PACS)-integrated artificial intelligence (AI)-based workflow, trained to automatically detect a predefined computed tomography (CT) slice at the third lumbar vertebra (L3) and automatically perform complete image segmentation for analysis of CT body composition and to compare its performance with that of an established semi-automatic segmentation tool regarding speed and accuracy of tissue area calculation.

**Methods** For fully automatic analysis of body composition with L3 recognition, U-Nets were trained (Visage) and compared with a conventional image segmentation software (TomoVision). Tissue was differentiated into psoas muscle, skeletal muscle, visceral adipose tissue (VAT) and subcutaneous adipose tissue (SAT). Mid-L3 level images from randomly selected DICOM slice files of 20 CT scans acquired with various imaging protocols were segmented with both methods.

**Results** Success rate of AI-based L3 recognition was 100%. Compared with semi-automatic, fully automatic AI-based image segmentation yielded relative differences of 0.22% and 0.16% for skeletal muscle, 0.47% and 0.49% for psoas muscle, 0.42% and 0.42% for VAT and 0.18% and 0.18% for SAT. AI-based fully automatic segmentation was significantly faster than semi-automatic segmentation ( $3 \pm 0$  s vs.  $170 \pm 40$  s,  $P < 0.001$ , for User 1 and  $152 \pm 40$  s,  $P < 0.001$ , for User 2).

**Conclusion** Rapid fully automatic AI-based, PACS-integrated assessment of body composition yields identical results without transfer of critical patient data. Additional metabolic information can be inserted into the patient's image report and offered to the referring clinicians.

**Keywords** Artificial intelligence; AI; Image segmentation; Body composition; Sarcopenia; Sarcopenic obesity; Computed tomography; CT

Received: 22 June 2021; Accepted: 26 September 2021

\*Correspondence to: Dr. Nick Lasse Beetz, Department of Radiology, Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, Department of Radiology, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, Germany. Phone: +49-30-450657278, Fax: +49-30-4507527911, Email: nick-lasse.beetz@charite.de

Uli Fehrenbach and Dominik Geisel contributed equally to this work and share the last authorship.



© 2021 The Authors. JCSM Clinical Reports published by John Wiley & Sons Ltd on behalf of Society on Sarcopenia, Cachexia and Wasting Disorders. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited and is not used for commercial purposes.

## Introduction

Body composition describes the percentages of muscle, bone and water in the human body and has long been used as a measure of physical fitness.<sup>1,2</sup> The reason why body composition is widely considered to be a better indicator of physical fitness than body mass index (BMI) or body weight is obvious: Both BMI and body weight reflect the combined weight of all body tissues but do not measure the relative proportions of the different tissue types contributing to a person's overall weight. Thus, two patients of the same sex and age may have the same weight, whereas their body composition and relative amounts of different tissues such as fat and muscle might be different.<sup>3</sup> In terms of body composition, a basic distinction is made between body fat and lean mass including muscle, organs and bones.<sup>4,5</sup>

For initial assessment of obesity in clinical routine, anthropometric measures such as BMI and waist circumference are often sufficient.<sup>6</sup> However, more sophisticated measurement techniques are required if a discordance between BMI and adiposity is suspected (e.g. in body builders or patients with sarcopenia and normal BMI) or if analysis of the relative proportions of body fat and lean mass in the body is desired.

Increasingly, analysis of body composition has been used to identify and monitor patients at risk for sarcopenia and/or obesity, which have been identified to be important indicators of outcome in several diseases.<sup>7–9</sup> In diseases, the psoas muscle area at the level of the third lumbar vertebra (L3) might predict outcome of patients undergoing transcatheter aortic valve replacement (TAVR), and abdominal obesity appears to be highly predictive of coronary heart disease.<sup>10,11</sup> More recently, the focus has shifted to oncologic patients as several studies suggest that pre-therapeutic sarcopenia is associated with poorer overall outcome.<sup>12–14</sup>

A conventional method to determine a patient's body composition is the compartment model in which the density and proportion of fat, muscle, bone and water are calculated by underwater weighing and chemical dilution.<sup>15,16</sup> More commonly used methods for determining body composition are dual-energy x-ray absorptiometry (DEXA), which uses a very low dose of radiation and provides an accurate estimation of body fat percentage, and bioelectrical impedance analysis measurement, which estimates the body fat percentage from water impedance.<sup>17–19</sup>

Modern imaging techniques allow reliable analysis of body composition from a single axial image acquired at the L3 level with either computed tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI). Patients prone to obesity and sarcopenia often undergo CT examinations for various reasons: Cardiovascular patients need CT angiography for pre-treatment evaluation of aortic stenosis, and cancer patients need CT for staging and monitoring of the treatment response. In these settings, CT allows straightforward analysis of body composition and quantification of sarcopenia with-

out additional radiation dose or examination time for the patient.<sup>20,21</sup>

As manual segmentation of CT datasets is time consuming, CT-based analysis of body composition has not yet been used in larger patient populations. In the medical and scientific community, there is a growing need for artificial intelligence (AI)-based automated tissue segmentation in order to dramatically decrease post-processing time of these datasets.<sup>22</sup> Semi-automatic image segmentation techniques have already been established; however, these solutions demand extra external software and require an expert reader for correct segmentation.<sup>23,24</sup> A commonly used software tool for semi-automatic image segmentation is sliceOmatic, which uses pixel thresholding with region growing and has been shown to allow reliable assessment of body composition in studies.<sup>25</sup>

The purpose of this study is to externally evaluate a new AI-based workflow, which we trained to automatically detect a predefined CT slice at the third lumbar vertebra (L3) and automatically perform complete image segmentation for analysis of body composition, and to compare its performance with that of an established threshold-based semi-automatic segmentation method in terms of speed and accuracy of tissue area calculation. The new AI-based software tool for assessment of body composition is fully integrated into the interface of a widely used picture archiving and communications system (PACS).

## Material and methods

### Study design

In this single-centre study, we analysed body composition twice with a semi-automatic software tool and a fully automatic, PACS-integrated software tool using a retrospective dataset of patients who underwent a full abdominal CT scan. The study was approved by the institutional review board.

### Patient population and patient characteristics

The first and randomly selected patients diagnosed with acute abdomen at the Emergency Department of the Charité University Hospital who were referred to the Department of Radiology between 15 December 2020 and 15 January 2021 were considered for inclusion in this study, if they underwent abdominal CT imaging. Patients with additional CT scans of non-abdominal body regions were not included. Another exclusion criterion was foreign material at the third vertebral level causing relevant beam-hardening artefacts. Pre-existing conditions or a history of surgery were no exclusion criteria to this real-world patient population.

### Image acquisition

All patients referred to the Department of Radiology were examined on one of two 64-row CT scanners (Revolution EVO or GSI, General Electric, Milwaukee, USA). Two patients underwent unenhanced CT. All other patients were administered an intravenous bolus injection of iodinated contrast medium, followed by a full abdominal helical scan in the portal venous phase in 14 cases and in the venous phase in four cases. Adequate opacification was ensured by bolus tracking using SmartPrep (General Electric, Milwaukee, USA).

### Semi-automatic analysis of body composition

First, the 5-mm-thick DICOM slice files at the mid-L3 level of the randomly selected CT scans were extracted from the department's PACS. After anonymization, the mid-L3 level data files were transferred to a conventional image segmentation software for semi-automatic analysis of body composition (sliceOmatic v5.0, TomoVision, Canada). Semi-automatic image segmentation was performed twice by two experienced radiologists (L.S. and N.L.B.). In all cases, semi-automatic image segmentation was manually adjusted to ensure correct differentiation of psoas muscle, skeletal muscle, visceral adipose tissue (VAT) and subcutaneous adipose tissue (SAT). Random presentation and the anonymization of the datasets ensured blinding of the users to clinical data and patient information.

### Fully automatic AI-based analysis of body composition with L3 recognition

After a 6-week interval, the two users were instructed to independently repeat tissue segmentation with the AI-based image segmentation software using the same CT datasets. Again, users were blinded to clinical data and patient information. The results of the first round of image segmentation were not revealed.

A PACS-integrated, fully automatic software tool (Visage Imaging GmbH, Berlin, Germany) was used for AI-based analysis of body composition. A neural network with U-Net architecture was trained using 200 axial CT images from the L3 level. Thirty CT datasets were withheld for validation. The neural network consists of nine blocks: four downsampling blocks, four upsampling blocks and one in between. A softmax layer returns the segmentation as five-channel output, one channel per tissue plus background. Each block consists of two convolutional layers using the same number of  $3 \times 3$  kernels in combination with batch normalization for each layer. For the nine blocks, we used 32, 64, 128, 256, 256, 128, 64 and 32 kernels per layer. All convolutional layers applied leaky rectified linear unit activations. For

downsampling, max pooling was used, which halved the image resolution in each dimension. For upsampling, bilinear interpolation was applied. Each downsampling block was concatenated to the corresponding upsampling block of the same image dimensions. To improve the generalization of the neural network, image augmentations, including translations, rotations and brightness shifts, were applied during the training. The neural network was optimized with the Adam optimizer and categorical cross entropy as loss function. In case of false tissue segmentation, for example, when hypodense stool in the intestine was misinterpreted as body fat, the software tool allowed manual correction. An illustration of the U-Net is shown in *Figure 1*.

A second U-Net was trained to identify the L3 vertebra along the sagittal direction of the images. The workflow was also embedded into the PACS-based Visage 7 platform (Visage Imaging GmbH, Germany). For evaluation of correct identification of the L3 vertebra, the execution of the workflow was supervised by a radiologist to permit correction in case the algorithm would not select the appropriate CT slice.

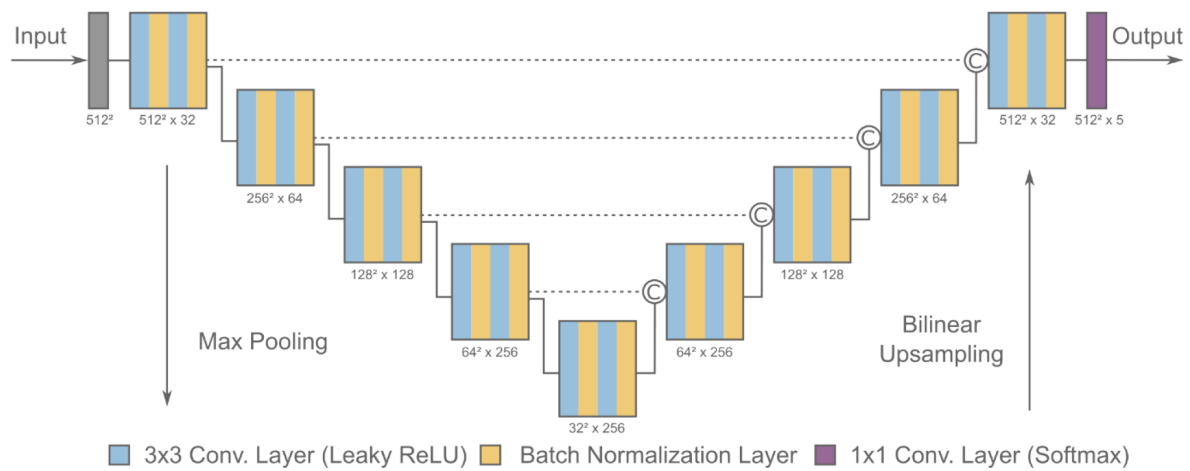
### External evaluation and comparison of AI-based fully automatic image segmentation with L3 recognition with semi-automatic segmentation

For external evaluation of the workflow, the AI-based software was embedded into the PACS-based Visage 7.1 platform at Charité – University Hospital Berlin. The same image series with 5-mm-thick CT slices, used for the extraction of the datasets for semi-automatic image segmentation, was loaded into the Visage viewer.

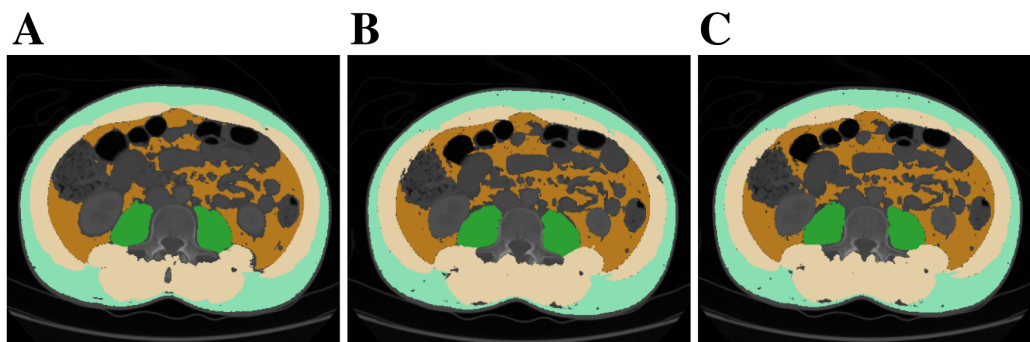
After automatic L3 recognition, tissue was fully automatically differentiated into psoas muscle, skeletal muscle, VAT and SAT and coded with different colours. Organ tissues including pancreas, spleen, kidney, liver and intestine were not segmented. Manual image correction for false image segmentation was not necessary. The area in square centimetres ( $\text{cm}^2$ ) of each segmented tissue class was automatically calculated by the software. The following parameters were derived from L3 body composition analysis: area (in  $\text{cm}^2$ ) of skeletal muscle, psoas muscle, SAT and VAT.

Accuracy of measurements was compared using the relative difference between the tissue areas calculated with the AI-based workflow and the areas determined by each of the two users. The difference was calculated as  $(200|A_s - A_v|)/((A_s + A_v))$ , where  $A_s$  is an area of a tissue segmented by a user in sliceOmatic and  $A_v$  is the corresponding tissue area segmented by the U-Net in Visage. For both methods, the time needed for image segmentation was measured in seconds. An example of semi-automatic and fully automatic AI-based analysis of L3 body composition is shown in *Image 1*.

**Figure 1** Structure of the U-Net used for fully automatic analysis of the body composition.



**Image 1** Example illustrating results of fully automatic and semi-automatic image segmentation. Each segmented tissue is coded with a different colour: psoas muscle, purple; skeletal muscle (except psoas muscle), green; visceral fat, dark green; subcutaneous fat, blue. Tissue density and area were automatically calculated. (A) Fully automatic AI-based analysis of L3 body composition using Visage. (B) Semi-automatic and manually corrected analysis of L3 body composition using sliceOmatic (User 1). (C) Semi-automatic and manually corrected analysis of L3 body composition using sliceOmatic (User 2).



### Statistical analysis

Statistical significance for time differences between the segmentation methods was evaluated using Mann–Whitney *U* test, and a *P*-value  $\leq 0.05$  was considered significant. Relative differences for areas and the corresponding mean values for each tissue class were calculated. Data analysis was performed using IBM SPSS Statistics Version 27 (IBM, Armonk, New York, U.S.A) and Python Version 3.9.2 (Python Software Foundation, Delaware, USA).

### Results

#### Baseline data

The study included randomly selected patients with acute abdomen referred for CT imaging by the Emergency Department. A total of 20 patients with a mean age of 51 years ranging from 21 to 90 years were included. The mean dose-length product (DLP) was 546 mGy\*cm.

### Quality of semi-automatic versus fully automatic AI-based image segmentation

Compared with the semi-automatic segmentation performed by the first user, fully automatic AI-based segmentation of the four tissue areas yielded a relative difference of 0.22% for skeletal muscle, 0.47% for psoas muscle, 0.42% for VAT and 0.18% for SAT. Compared with the second user, the relative differences between the two image segmentation methods were 0.16% for skeletal muscle, 0.49% for psoas muscle, 0.42% for VAT and 0.18% for SAT. The results are illustrated in Figure 2.

### Speed of semi-automatic and fully automatic AI-based image segmentation

Fully automatic AI-based segmentation was significantly faster than semi-automatic segmentation compared with both User 1 ( $3 \pm 0$  s vs.  $170 \pm 40$  sec;  $P < 0.001$ ) and User 2 ( $3 \pm 0$  s vs.  $152 \pm 40$  s;  $P < 0.001$ ). There was no significant time difference between User 1 and User 2 ( $P = 0.80$ ). The results are illustrated in Figure 3.

### AI-based recognition of the third lumbar vertebra level

The second neural network, trained for AI-based recognition of the third lumbar vertebra level, had a success rate of L3 recognition of 100%. There was no case in which the supervising radiologist needed to intervene to select the correct slice.

## Discussion

In this retrospective study, we analysed CT body composition of randomly selected patients for evaluation of a new AI-based workflow, which we trained to automatically detect a predefined CT slice at the L3 level and automatically perform complete image segmentation. Performance of the AI-based tool in terms of speed and segmentation was compared with that of an established semi-automatic segmentation software. Fully automatic AI-based analysis of body composition with integrated L3 recognition yielded the same results for the body composition parameters investigated and was significantly faster than semi-automatic image segmentation with manual correction.

Body composition analysis can be a useful tool to evaluate undernourishment in cancer patients and detect increased visceral fat as an important risk factor for cardiovascular disease and diabetes mellitus.<sup>3,26–28</sup> Moreover, body composition can identify frail patients, for example, in sarcopenic obesity with normal BMI but reduced muscle mass and

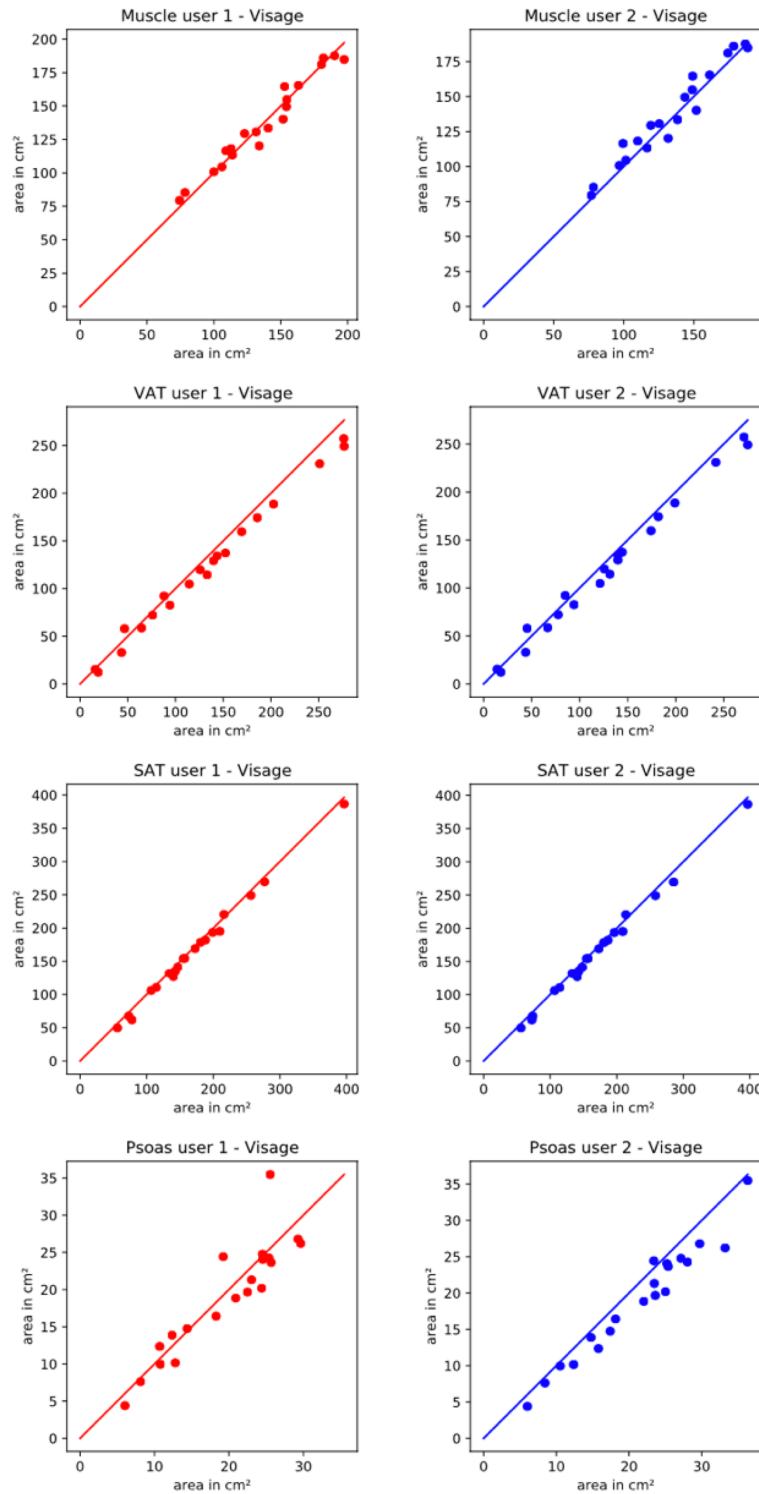
severe adiposity.<sup>29,30</sup> As sarcopenia and sarcopenic obesity are associated with a poorer outcome in cancer and cardiovascular patients, knowledge of body composition may make an important contribution to therapy planning in these patients.<sup>11,31–33</sup> As analysis of body composition from CT scans is easily feasible and does not require additional radiation exposure, the tool presented here may be of great interest in many research and clinical settings.

In this study, AI-based fully automatic analysis of body composition was up to 82 times faster than semi-automatic image segmentation. Because the PACS-integrated solution also turned out to allow stable automatic L3 recognition, it eliminates the need for prior extraction of the DICOM slice at the correct level, further shortening processing time tremendously.

The already available semi-automatic software tool sliceOmatic has proven to correctly perform image segmentation in many studies and is widely used. Recently, Feliciano et al. used the same 'manual' threshold-based semi-automatic method to validate a commercially available automatic image segmentation solution. Both methods showed similar associations of body composition parameters and mortality in patients with non-metastatic cancer, demonstrating that automatic image segmentation methods are appropriate and acceptable for outcome analysis in large patient populations.<sup>34</sup>

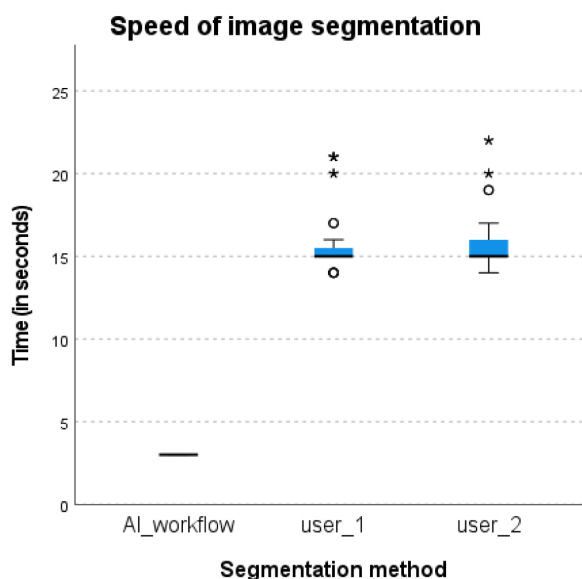
Although image segmentation of cross-sectional CT for body composition analysis is an accepted reference standard, it is time consuming and therefore often used in small patient populations only.<sup>22,35</sup> The most widely investigated techniques for semi-automatic body composition analysis, such as sliceOmatic, Horos (Horos Project, Horosproject.org) or OsiriX (Pixmeo, Geneva, Switzerland), use pixel thresholding with region growing.<sup>36</sup> Bridge et al.<sup>37</sup> have shown that AI-based segmentation on a single CT slice is feasible with a high level of accuracy. Just recently, Koitka et al.<sup>38</sup> have demonstrated that body composition analysis in routine CT imaging using three-dimensional semantic segmentation convolutional neural networks is possible. However, to our knowledge, we are the first to show that an already PACS-integrated, fully automatic AI-based software tool with automatic L3 recognition can extract valuable metabolic information in addition to providing traditional imaging reports. The areas and radiodensities of psoas muscle, skeletal muscle, VAT and SAT can automatically be measured in the background from abdominal CT scans regardless of the imaging protocol used for acquisition and the patient's clinical indication for CT (e.g. TAVR planning in aortic stenosis or staging in cancer patients).<sup>39,40</sup> Body composition parameters can be inserted into a reporting system and thus provide referring clinicians with additional relevant information. The new AI-based fully automatic and PACS-integrated workflow solution investigated here is very fast and accurate and has great potential to further facilitate and accelerate body

**Figure 2** Accuracy of the new fully automated AI-based image segmentation tool with L3 recognition in measuring the different tissue areas compared with semi-manual image segmentation by Reader 1 and Reader 2.



25213555, 2021, 1, Downloaded from https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/crt2.44. By Cochrane Germany, Wiley Online Library on [30/03/2023]. See the Terms and Conditions (https://onlinelibrary.wiley.com/terms-and-conditions) on Wiley Online Library for rules of use; OA articles are governed by the applicable Creative Commons License

**Figure 3** Comparison of segmentation methods shows that image segmentation is significantly faster when the AI workflow is used. AI, artificial intelligence.



composition analysis. As no external software is required for body composition analysis, there is no need for additional protection of patient data, and valuable metabolic information can simply be added to the standard image report.

## Limitations

Even though already available, semi-automatic image analysis and the new fully automatic AI-based tool are very representative segmentation methods, there is a small and insignificant proportion of each tissue class that is not completely segmented compared with the real body slice as a hypothetical gold standard. Accuracy of body composition analysis might also be limited in patients with foreign material or severe skeletal deformation. In some cases, severe ascites, oedema and mesenterial fat stranding with altered tissue radiodensity might reduce the capacity of the workflow tool to correctly differentiate tissue classes.

## Conclusion

Fully automatic AI-based, PACS-integrated analysis of body composition with L3 recognition is feasible and easily available from CT imaging. Fully automatic AI-based assessment of body composition using Visage yields almost the same results for body composition parameters as conventional

semi-automatic image segmentation. This AI-based software solution eliminates the need for external software and does not require any transfer of critical patient data. Without further examinations, it provides valuable metabolic information in addition to traditional imaging reports. Rapid and accurate fully automatic AI-based analysis of body composition may improve risk stratification and patient care.

## Acknowledgements

We acknowledge support from the German Research Foundation (DFG) and the Open Access Publication Fund of Charité – Universitätsmedizin Berlin. The authors of this manuscript certify that they comply with the ethical guidelines for authorship and publishing in the *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*.<sup>41</sup>

## Conflict of interest

U.F. reports honoraria and travel expenses for scientific meetings (outside of submitted work) from Bayer, Siemens and General Electrics. N.L., K.B. and M.W. are employed at Visage Imaging. C.M., L.S., S.S., T.D.T. and D.G. declare that they have no conflict of interest.



## Funding

No funding was received for this study.

## References

- Sultana, Sabag A, Keating SE, Johnson NA. The effect of low-volume high-intensity interval training on body composition and cardiorespiratory fitness: a systematic review and meta-analysis. *Sports Med* 2019;**49**:1687–1721.
- Keating SE, Johnson NA, Mielke GI, Coombes JS. A systematic review and meta-analysis of interval training versus moderate-intensity continuous training on body adiposity. *Obes Rev* 2017;**18**:943–964.
- Newman AB, Lee JS, Visser M, Goodpaster BH, Kritchevsky SB, Tylavsky FA, et al. Weight change and the conservation of lean mass in old age: the health, aging and body composition study. *Am J Clin Nutr* 2005;**82**:872–878, quiz 915–876.
- Wagner DR, Heyward VH. Measures of body composition in blacks and whites: a comparative review. *Am J Clin Nutr* 2000;**71**:1392–1402.
- Courville AB, Yang SB, Andrus S, Hayat N, Kuemmerle A, Leahy E, et al. Body adiposity measured by bioelectrical impedance is an alternative to dual-energy x-ray absorptiometry in black Africans: the Africans in America study. *Nutrition* 2020;**74**:110733.
- Haslam DW, James WP. Obesity. *Lancet* 2005;**366**:1197–1209.
- Prado CM, Wells JC, Smith SR, Stephan BC, Siervo M. Sarcopenic obesity: a critical appraisal of the current evidence. *Clin Nutr* 2012;**31**:583–601.
- Fehrenbach U, Wuensch T, Gabriel P, Segger L, Yamaguchi T, Auer TA, et al. CT body composition of sarcopenia and sarcopenic obesity: predictors of postoperative complications and survival in patients with locally advanced esophageal adenocarcinoma. *Cancers (Basel)* 2021;**13**:2921.
- Beetz NL, Maier C, Shnayien S, Trippel TD, Gehle P, Fehrenbach U, et al. Artificial intelligence-based analysis of body composition in Marfan: skeletal muscle density and psoas muscle index predict aortic enlargement. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2021;**12**:993–999.
- Canoy D, Boekholdt SM, Wareham N, Luben R, Welch A, Bingham S, et al. Body fat distribution and risk of coronary heart disease in men and women in the European prospective investigation into cancer and nutrition in Norfolk cohort: a population-based prospective study. *Circulation* 2007;**116**:2933–2943.
- Kofler M, Reinstadler SJ, Mayr A, Stastny L, Reindl M, Dumfarth J, et al. Prognostic implications of psoas muscle area in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2019;**55**:210–216.
- Pamoukdjian F, Bouillet T, Lévy V, Soussan M, Zelek L, Paillaud E. Prevalence and predictive value of pre-therapeutic sarcopenia in cancer patients: a systematic review. *Clin Nutr* 2018;**37**:1101–1113.
- Elliott JA, Doyle SL, Murphy CF, King S, Guinan EM, Beddy P, et al. Sarcopenia: prevalence, and impact on operative and oncologic outcomes in the multimodal management of locally advanced esophageal cancer. *Ann Surg* 2017;**266**:822–830.
- Kirsten J, Wais V, Schulz SVW, Sala E, Treff G, Bunjes D, et al. Sarcopenia screening allows identifying high-risk patients for allogeneic stem cell transplantation. *Cancers (Basel)* 2021;**13**:1771.
- Levitt DG, Heymsfield SB, Pierson RN Jr, Shapses SA, Kral JG. Physiological models of body composition and human obesity. *Nutr Metab (Lond)* 2007;**4**:19.
- Siri WE. Body composition from fluid spaces and density: analysis of methods. 1961. *Nutrition* 1993;**9**:480–491, discussion 480, 492.
- Lee SY, Gallagher D. Assessment methods in human body composition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008;**11**:566–572.
- Agostini A, Borgheresi A, Mari A, Floridi C, Bruno F, Carotti M, et al. Dual-energy CT: theoretical principles and clinical applications. *Radiol Med* 2019;**124**:1281–1295.
- Fakhravi DH, Beeson L, Libanati C, Feleke D, Kim H, Quansah A, et al. Comparison of body composition by bioelectrical impedance and dual-energy x-ray absorptiometry in overweight/obese postmenopausal women. *J Clin Densitom* 2009;**12**:238–244.
- Gibson DJ, Burden ST, Strauss BJ, Todd C, Lal S. The role of computed tomography in evaluating body composition and the influence of reduced muscle mass on clinical outcome in abdominal malignancy: a systematic review. *Eur J Clin Nutr* 2015;**69**:1079–1086.
- Faron A, Sprinkart AM, Kuetting DLR, Feisst A, Isaak A, Endler C, et al. Body composition analysis using CT and MRI: intra-individual intermodal comparison of muscle mass and myosteatosis. *Sci Rep* 2020;**10**:11765.
- Wang B, Torriani M. Artificial intelligence in the evaluation of body composition. *Semin Musculoskelet Radiol* 2020;**24**:30–37.
- Faron A, Luetkens JA, Schmeel FC, Kuetting DLR, Thomas D, Sprinkart AM. Quantification of fat and skeletal muscle tissue at abdominal computed tomography: associations between single-slice measurements and total compartment volumes. *Abdom Radiol (NY)* 2019;**44**:1907–1916.
- Irlbeck T, Massaro JM, Bamberg F, O'Donnell CJ, Hoffmann U, Fox CS. Association between single-slice measurements of visceral and abdominal subcutaneous adipose tissue with volumetric measurements: the Framingham Heart Study. *Int J Obes (Lond)* 2010;**34**:781–787.
- Rollins KE, Awwad A, Macdonald IA, Lobo DN. A comparison of two different software packages for analysis of body composition using computed tomography images. *Nutrition* 2019;**57**:92–96.
- Scherbakov N, Anker SD, Doehner W. How to determine a metabolically healthy body composition in cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2014;**64**:1182–1183.
- Scherbakov N, Pietrock C, Sandek A, Ebner N, Valentova M, Springer J, et al. Body weight changes and incidence of cachexia after stroke. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2019;**10**:611–620.
- Heshka S, Ruggiero A, Bray GA, Foreyt J, Kahn SE, Lewis CE, et al. Altered body composition in type 2 diabetes mellitus. *Int J Obes (Lond)* 2008;**32**:780–787.
- Liao CD, Lee PH, Hsiao DJ, Huang SW, Tsauo JY, Chen HC, et al. Effects of protein supplementation combined with exercise intervention on frailty indices, body composition, and physical function in frail older adults. *Nutrients* 2018;**10**:1916.
- Liao CD, Chen HC, Huang SW, Liou TH. The role of muscle mass gain following protein supplementation plus exercise therapy in older adults with sarcopenia and frailty risks: a systematic review and meta-regression analysis of randomized trials. *Nutrients* 2019;**11**:1713.
- Boshier PR, Heneghan R, Markar SR, Baracos VE, Low DE. Assessment of body composition and sarcopenia in patients with esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Dis Esophagus* 2018;**31**:doy047.
- Kamarajah SK, Bundred J, Tan BHL. Body composition assessment and sarcopenia in patients with gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastric Cancer* 2019;**22**:10–22.
- Valentova M, Anker SD, von Haehling S. Cardiac cachexia revisited: the role of wasting in heart failure. *Heart Fail Clin* 2020;**16**:61–69.
- Cespedes Feliciano EM, Popuri K, Cobzas D, Baracos VE, Beg MF, Khan AD, et al. Evaluation of automated computed tomography segmentation to assess body composition and mortality associations in cancer pa-

- tients. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2020;**11**:1258–1269.
35. Maurovich-Horvat P, Massaro J, Fox CS, Moselewski F, O'Donnell CJ, Hoffmann U. Comparison of anthropometric, area- and volume-based assessment of abdominal subcutaneous and visceral adipose tissue volumes using multi-detector computed tomography. *Int J Obes (Lond)* 2007;**31**:500–506.
36. Irving BA, Weltman JY, Brock DW, Davis CK, Gaesser GA, Weltman A. NIH ImageJ and Slice-O-Matic computed tomography imaging software to quantify soft tissue. *Obesity (Silver Spring)* 2007;**15**:370–376.
37. Bridge C, Rosenthal M, Wright B, Kotecha G, Fintelmann F, Troschel F, et al. Fully-automated analysis of body composition from CT in cancer patients using convolutional neural networks. OR 20/CARE/CLIP/ISIC@MICCAI; 2018.
38. Koitka S, Kroll L, Malamutmann E, Oezcelik A, Nensa F. Fully automated body composition analysis in routine CT imaging using 3D semantic segmentation convolutional neural networks. *Eur Radiol* 2021;**31**:1795–1804.
39. Kays JK, Liang TW, Zimmers TA, Milgrom DP, Abduljabar H, Young A, et al. Sarcopenia is a significant predictor of mortality after abdominal aortic aneurysm repair. *JCSM Clin Rep* 2018;**3**:1–12.
40. Sehouli J, Mueller K, Richter R, Anker M, Woopen H, Rasch J, et al. Effects of sarcopenia and malnutrition on morbidity and mortality in gynecologic cancer surgery: results of a prospective study. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2021;**12**:393–402.
41. von Haehling S, Morley JE, Coats AJS, Anker SD. Ethical guidelines for publishing in the journal of cachexia, sarcopenia and muscle: update 2017. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2017;**8**:1081–1083.

#### 4.2 Diskrepanz von Echokardiographie und Computertomographie bei der Erstbeurteilung und 2-Jahres-Verlaufskontrolle zum Monitoring des Marfan-Syndroms und verwandten Erkrankungen

**Nick Lasse Beetz**, Tobias Daniel Trippel, Karla Philipp, Christoph Maier, Thula Walter-Rittel, Seyd Shnayien, Petra Gehle. *Discrepancy of echocardiography and computed tomography in initial assessment and 2-year follow-up for monitoring Marfan syndrome and related disorders.* Nature Scientific Reports, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-19662-y>.

Um den Einfluss und die klinische Relevanz der Körperzusammensetzung auf den Endpunkt „progressive Aortendilatation“ bei Personen mit Marfan-Syndrom untersuchen zu können, wurde die Genauigkeit der Bildgebungsmodalitäten CT und TTE in einer weiteren methodischen Studie miteinander verglichen. Die Studie kam zu den folgenden Ergebnissen: „Personen mit Marfan-Syndrom und verwandten Erkrankungen haben ein erhöhtes Risiko für Aortendissektion/-ruptur und bedürfen daher einer angemessenen Überwachung. CT und TTE werden routinemäßig zur Erstdiagnostik und Verlaufskontrolle eingesetzt. Der Zweck dieser Studie ist der Vergleich der Elektrokardiographie (EKG)-getriggerten CT-Angiographie und der TTE bei der Vermessung der Aorta für die Erstbeurteilung, 2-Jahres-Verlaufskontrolle und Detektion einer progressiven Aortendilatation. Diese retrospektive Studie umfasste 95 Erkrankte, bei denen das Marfan-Syndrom oder eine verwandte Erkrankung diagnostiziert wurde. Bei der Erstdiagnostik wurden die Durchmesser der proximalen Aorta sowohl mittels EKG-getriggelter CT-Angiographie als auch TTE gemessen. Bei 42 dieser Erkrankten, die zwischenzeitlich noch keine operative Versorgung erhalten hatten, wurde innerhalb von zwei Jahren eine Verlaufskontrolle im Rahmen des Monitorings durchgeführt. Die Unterschiede zwischen den beiden Methoden zur Messung der Aortendurchmesser wurden anhand von Bland-Altman-Graphiken verglichen. Die akzeptable klinische Übereinstimmungsgrenze wurde auf  $< \pm 2$  mm vordefiniert. Die Analyse der Bland-Altman-Graphiken ergab für den Aortensinus eine geringe Abweichung von 0,2 mm mit breiten Übereinstimmungsgrenzen von +6,3 mm bis –5,9 mm. Dagegen zeigte sich bei der Aorta ascendens eine relevante Abweichung von –1,6 mm mit breiten Übereinstimmungsgrenzen von +5,6 mm bis –8,9 mm. Bei der Verlaufskontrolle ergab sich für den Aortensinus eine geringe Abweichung von 0,5 mm mit breiten Übereinstimmungsgrenzen von +6,7 mm bis –5,8 mm, wogegen sich bei der Aorta ascendens eine relevante Abweichung von 1,1 mm mit weiten Übereinstimmungsgrenzen von

+ 8,1 mm bis – 10,2 mm ergaben. Die Detektion einer progressiven Aortendilatation wurde bei 57 % der Erkrankten mittels CT und bei 40 % der Erkrankten mittels TTE festgestellt. Messunterschiede außerhalb der Übereinstimmungsgrenzen wurden am häufigsten für die Aorta ascendens beobachtet. Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Häufigkeit von Messunterschieden außerhalb der Übereinstimmungsgrenzen hoch ist, obwohl die Messungen mittels CT-Angiographie und TTE eine gute Korrelation zeigen. Dabei überschätzt die TTE systematisch die Aortendurchmesser. Daher kann die EKG-getriggerte CT-Angiographie für das Monitoring der Aorta bei Personen mit Marfan-Syndrom und verwandten Erkrankungen bevorzugt werden. Die TTE bleibt dennoch eine unverzichtbare Bildgebungsmodalität, die zusätzliche Informationen liefert, die in der CT-Angiographie nicht verfügbar sind.“  
(Übersetzung des in englischer Sprache verfassten Abstracts durch den Autor).



OPEN

# Discrepancy of echocardiography and computed tomography in initial assessment and 2-year follow-up for monitoring Marfan syndrome and related disorders

Nick Lasse Beetz<sup>1,3,4</sup>✉, Tobias Daniel Trippe<sup>2,3</sup>, Karla Philipp<sup>2</sup>, Christoph Maier<sup>1</sup>, Thula Walter-Rittel<sup>1</sup>, Seyd Shnayien<sup>1,5</sup> & Petra Gehle<sup>2,3,5</sup>

Patients with Marfan syndrome and related disorders are at risk for aortic dissection and aortic rupture and therefore require appropriate monitoring. Computed tomography (CT) and transthoracic echocardiography (TTE) are routinely used for initial diagnosis and follow-up. The purpose of this study is to compare whole-heart CT and TTE aortic measurement for initial work-up, 2-year follow-up, and detection of progressive aortic enlargement. This retrospective study included 95 patients diagnosed with Marfan syndrome or a related disorder. All patients underwent initial work-up including aortic diameter measurement using both electrocardiography-triggered whole-heart CT and TTE. Forty-two of these patients did not undergo aortic repair after initial work-up and were monitored by follow-up imaging within 2 years. Differences between the two methods for measuring aortic diameters were compared using Bland–Altman plots. The acceptable clinical limit of agreement (acLOA) for initial work-up, follow-up, and progression within 2 years was predefined as  $< \pm 2$  mm. Bland–Altman analysis revealed a small bias of 0.2 mm with wide limits of agreement (LOA) from +6.3 to –5.9 mm for the aortic sinus and a relevant bias of –1.6 mm with wide LOA from +5.6 to –8.9 mm for the ascending aorta. Follow-up imaging yielded a small bias of 0.5 mm with a wide LOA from +6.7 to –5.8 mm for the aortic sinus and a relevant bias of 1.1 mm with wide LOA from +8.1 to –10.2 mm for the ascending aorta. Progressive aortic enlargement at follow-up was detected in 57% of patients using CT and 40% of patients using TTE. Measurement differences outside the acLOA were most frequently observed for the ascending aorta. Whole-heart CT and TTE measurements show good correlation, but the frequency of measurement differences outside the acLOA is high. TTE systematically overestimates aortic diameters. Therefore, whole-heart CT may be preferred for aortic monitoring of patients with Marfan syndrome and related disorders. TTE remains an indispensable imaging tool that provides additional information not available with CT.

## Abbreviations

ACC	American College of Cardiology
acLOA	Acceptable clinical limit of agreement
AHA	American Heart Association
CT	Computed tomography
<i>Col3A1</i>	Gene encoding for type III collagen
ECG	Electrocardiography

<sup>1</sup>Department of Radiology, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität Zu Berlin, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, Germany. <sup>2</sup>Department of Internal Medicine – Cardiology, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin, Germany. <sup>3</sup>DZHK (German Center for Cardiovascular Research), Partner Site Berlin, Berlin, Germany. <sup>4</sup>BIH Biomedical Innovation Academy, Berlin Institute of Health at Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany. <sup>5</sup>These authors contributed equally: Seyd Shnayien and Petra Gehle. ✉email: nick-lasse.beetz@charite.de

EDS	Ehlers-Danlos syndrome
<i>FBN1</i>	Gene encoding for fibrillin-1
LOA	Limits of agreement
MRI	Magnetic resonance imaging
<i>SMAD2/3</i>	Gene encoding for mothers against decapentaplegic homolog 2/3
TTE	Transthoracic echocardiography
<i>TGF<math>\beta</math>2/3</i>	Gene encoding for transforming growth factor beta 2/3
<i>TGF<math>\beta</math>RI/2</i>	Gene encoding for transforming growth factor beta receptor I/II

Marfan syndrome is the most common genetic disorder affecting the aorta with an estimated incidence of 2–3 per 10,000 individuals. Less common inherited connective tissue disorders of the aorta include Loeys-Dietz syndrome and the vascular type of Ehlers-Danlos syndrome (EDS)<sup>1</sup>. Mutations underlying classic Marfan syndrome involve the *FBN1* gene, whereas mutations in *TGF $\beta$ RI* and 2, *SMAD2* and 3, and *TGF $\beta$ 2* and 3 can be detected in Loeys-Dietz syndrome types 1 to 6, and a *Col3A1* gene mutation has been described for the vascular type of EDS<sup>2,3</sup>. Patients with untreated genetic aortic disorders have a dramatically lower life expectancy as they are at risk for aortic dissection, aortic rupture, and heart failure<sup>4–6</sup>. Therefore, aortic monitoring is of great importance to reduce morbidity and mortality in these patients.

International guidelines recommend imaging of the aorta for initial aortic work-up and follow-up of patients with proven or suspected genetic aortic disease<sup>7,8</sup>. Correct measurement of aortic diameters is essential for risk stratification and preoperative evaluation before surgical repair. The 2017 ESC guideline states that surgery is indicated in all patients with Marfan syndrome and a maximal aortic diameter  $\geq 50$  mm, and that in patients with additional risk factors and in patients with a *TGF $\beta$ RI* or *TGF $\beta$ 2* mutations surgery should be considered at a maximal aortic diameter  $\geq 45$  mm<sup>9</sup>. One of these risk factors is as an increase in aortic diameter on repeated measurements using the same imaging technique. Therefore, correct measurement is also important during follow-up imaging to detect patients with progressive aortic enlargement. The availability of cardiovascular imaging techniques has greatly improved long-term survival especially in Marfan syndrome<sup>10</sup>.

The most commonly used imaging modalities for aortic monitoring are computed tomography (CT) and transthoracic echocardiography (TTE). Alternatively, magnetic resonance imaging (MRI) can be performed, though its use is often reserved for younger patients due to higher cost, longer examination time, and limited availability<sup>11</sup>. As measurement conventions of aortic diameters differ between institutions and imaging modalities, patients with genetic aortic disease should undergo follow-up imaging preferably at the same institution using the same imaging modality, especially if previous cross-sectional imaging did not correlate sufficiently<sup>12</sup>. The guideline on aortic disease endorsed by the American College of Cardiology (ACC) and the American Heart Association (AHA) recommends measurement of the external aortic diameter perpendicular to the axis of blood flow when CT or MRI is used and measurement of the internal aortic diameter perpendicular to blood flow when TTE is used<sup>8,13</sup>. There are three typical CT measurements of the aortic root: aortic annulus, aortic sinus and sinotubular junction. The ACC/AHA guideline states that the widest diameter, typically at the mid-sinus level, should be used. This CT measurement of the aortic root has shown to have the best reproducibility<sup>14</sup>.

State-of-the-art CT scanners allow ECG-triggered aortic imaging with high diagnostic accuracy. Hence, CT is the modality of choice for preoperative imaging in patients scheduled for transcatheter structural heart interventions and has been used as the “gold standard” in earlier comparative studies<sup>15,16</sup>. Exact measurement of aortic diameters is crucial for both initial work-up and follow-up monitoring, as patients with aortic aneurysm (defined by these measurements) and progressive aortic enlargement are at risk for life-threatening aortic rupture and dissection<sup>17</sup>.

In patients with genetic aortic disease, detecting progressive enlargement of the aorta is extremely important as they may require surgical aortic repair<sup>18</sup>. Even if follow-up imaging is performed at a different institution with different measurement conventions, progressive aortic enlargement can be detected more objectively if prior CT scans are provided to the radiologist rather than TTE, which has larger inter- and intraobserver variability<sup>19</sup>.

This study aims at comparing state-of-the-art whole-heart CT and TTE aortic measurements for initial work-up, follow-up, and detection of progressive aortic enlargement in patients with Marfan syndrome or a related disorder.

## Materials and methods

**Study design.** The study was approved by the institutional review board (Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin), which waived the need for patient consent. In this single-center comparative cohort study, we compared measurements of aortic diameters in a retrospective dataset of patients who underwent CT and TTE of the aorta. In a subgroup of patients who did not undergo surgical repair and were monitored by follow-up aortic imaging within 2 years, we analyzed measurement accuracy by comparing measurements taken at initial work-up and follow-up and evaluated increases in aortic diameters between the two time points as a measure of disease progression. The study was in compliance with the Declaration of Helsinki.

**Patient population and characteristics.** We enrolled patients diagnosed with Marfan syndrome or a related disorder including Loeys-Dietz syndrome, Ehlers-Danlos syndrome, and familial aortic dissection at the outpatient Marfan Center of Charité University Hospital in Berlin. Marfan syndrome was diagnosed using the 2010 revised Ghent Criteria, which are based on physical examination, aortic imaging, family history, and genetic testing in some cases<sup>4</sup>. The diagnosis of Marfan syndrome requires presence of clinical criteria including aortic root dilatation/dissection and ectopia lentis. If genetic testing was performed, the presence of *FBN1*

mutation was confirmed in all patients diagnosed with Marfan syndrome. Patients diagnosed with Loeys-Dietz syndrome or Ehlers-Danlos syndrome had undergone genetic testing, which confirmed typical mutations.

All patients were referred to the Department of Radiology between 2015 and 2020. All patients underwent ECG-triggered CT angiography of the aorta and TTE of the proximal thoracic aorta for initial assessment. Our additional follow-up analysis was performed in a subgroup of patients who did not undergo surgical treatment within 2 years after initial work-up. Instead, the subgroup was monitored and underwent follow-up imaging with both CT and TTE due to suspected progression of aortic enlargement, suspected aortic dissection, or preoperative evaluation for surgical repair or replacement. Exclusion criteria were prior interventional or surgical aortic repair. As aortic enlargement may be due to causes other than Marfan syndrome or a related disorder, patients aged above 55 years were excluded from this study.

**Image acquisition and aortic diameter measurement.** All patients referred to the Department of Radiology were examined in the same single-source 256-row CT scanner (Revolution CT, General Electric, Milwaukee, USA). Intravenous bolus injection of iodinated contrast medium was administered. In diastole an axial ECG-triggered whole-heart scan including the aortic root was obtained, directly followed by a helical scan of the entire aorta. Bolus tracking with SmartPrep (General Electric, Milwaukee, USA) was used to ensure adequate opacification of the aorta. Aortic diameters were determined from double oblique multiplanar reconstructions perpendicular to the course of the vessel<sup>20</sup>. All measurements were taken at the levels of the aortic sinus and the largest diameter of the ascending aorta (between aortic arch and sinotubular junction) using Visage (Visage Imaging, Berlin, Germany). At the level of aortic sinus, the maximal (non-anatomically landmarked) diameter at the mid-sinus level was used as recommended by the ACC/AHA guideline<sup>8</sup>. During serial follow-up imaging, aortic diameter was consistently measured from outer edge to outer edge. All measurements were performed by the same radiologist with more than 7 years of experience in cardiovascular imaging. An example illustrating aortic diameter measurement from double oblique multiplanar CT reconstructions perpendicular to the course of the aorta is shown in Fig. 1.

All patients also underwent two-dimensional TTE with the Epic 700 cardiac ultrasound machine (Philips, Amsterdam, the Netherlands) at initial work-up and at follow-up. Aortic diameters at the aortic sinus and the ascending aorta were measured in diastole from inner edge to inner edge. All examinations and measurements were performed by an attending-level cardiologist and an attending-level cardiac surgeon, both board-certified, with over 20 years of experience in echocardiography, using an established and standardized protocol based on recent echocardiography guidelines<sup>21</sup>.

**Comparison of measurement methods.** Pearson's correlation coefficient was used to measure correlation between CT and TTE. For further analysis, Bland–Altman plots were used to compare the two measurement methods regarding initial work-up, follow-up, and change in diameter over time. The acceptable clinical limit of agreement for the difference between the two methods for initial work-up, follow-up, and progression within 2 years was predefined as  $< \pm 2$  mm. Diameters of the aortic sinus and ascending aorta obtained by CT- and TTE-based measurement were compared for initial work-up and follow-up. Measurement differences showing an increase in aortic diameters between initial and follow-up imaging were compared between CT and TTE using Bland–Altman plots.

**Statistical analysis.** All data analyses were performed using IBM SPSS Statistics version 27 (IBM, Armonk, New York, USA).

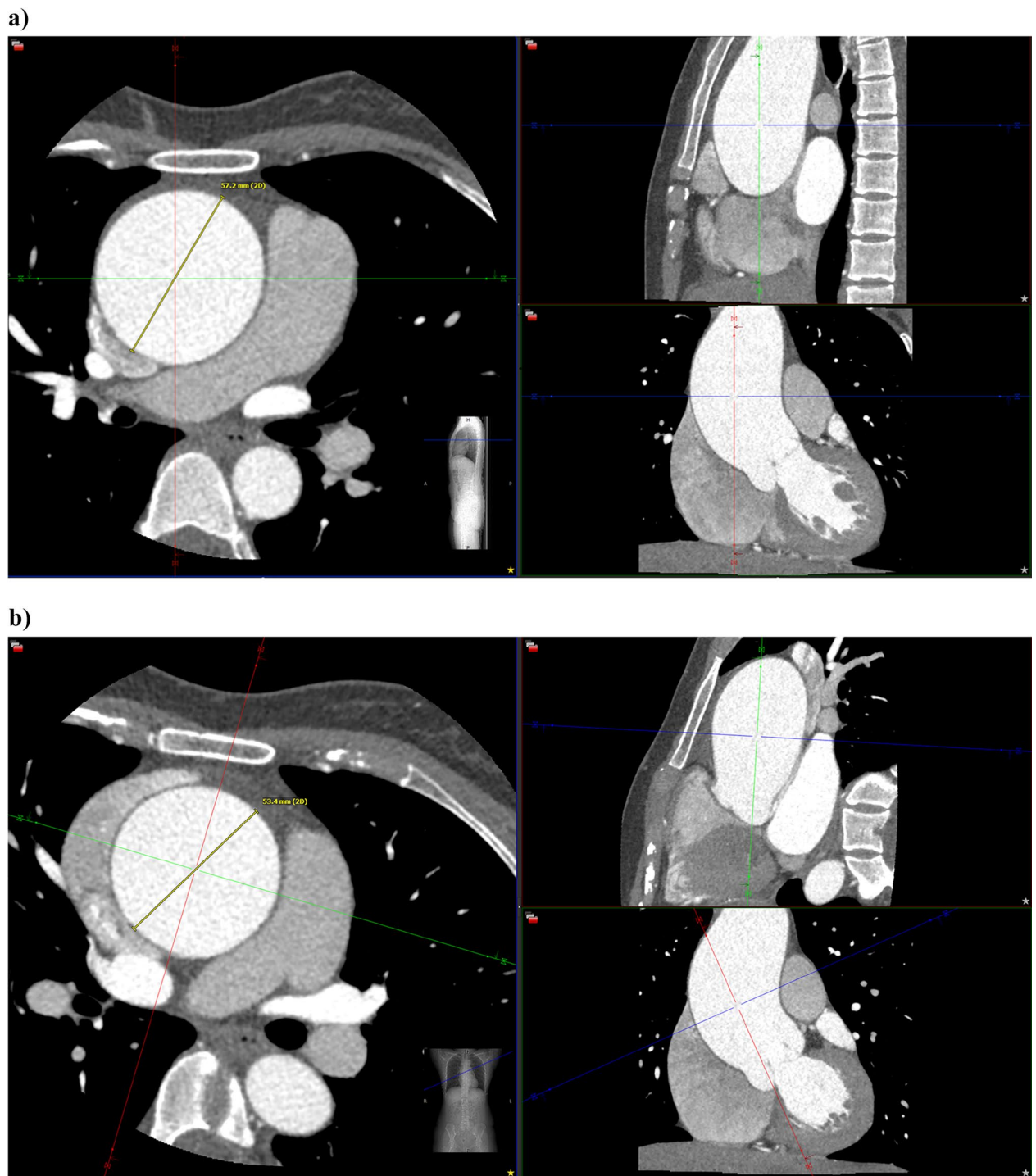
## Results

**Baseline data.** A total of 95 patients with a mean age of  $35 \pm 10$  years were included in this study, among them 60 men (63%) and 35 women (37%). A majority of 77 patients (81%) were diagnosed with Marfan syndrome, 10 patients (10%) with Loeys-Dietz syndrome, 6 patients (6%) with Ehlers-Danlos syndrome, and 2 patients (2%) with familial aortic dissection at the outpatient Marfan Center of Charité University Hospital in Berlin. For initial work-up, all 95 patients underwent aortic imaging with CT and TTE. In a subgroup of 42 patients (44%) who did not undergo aortic repair within 2 years and were instead monitored by follow-up imaging, aortic diameters were measured again with both CT and TTE. The mean interval between initial and follow-up imaging was  $581 \pm 170$  days. Seventy-nine patients (83%) were on medication including a renin-angiotensin system antagonist or a beta-blocker, whereas 16 patients (17%) did not receive any medication. The mean dose-length product (DLP) of the aortic CT scan was  $502 \pm 193$  mGy \* cm. Baseline data are summarized in Table 1.

**Diameters of aortic sinus and ascending aorta.** At initial work-up, the mean diameter of the aortic sinus was  $41.1 \pm 5.9$  mm using CT and  $41.0 \pm 5.3$  mm using TTE. The mean diameter of the ascending aorta was  $33.9 \pm 7.3$  mm using CT and  $35.6 \pm 7.3$  mm using TTE.

At follow-up, the mean diameter of the aortic sinus was  $43.9 \pm 5.0$  mm using CT and  $43.4 \pm 5.6$  mm using TTE. The mean diameter of the ascending aorta was  $37.3 \pm 8.0$  mm using CT and  $38.4 \pm 9.4$  mm using TTE.

**Progressive aortic enlargement.** In the subgroup of 42 patients who underwent follow-up imaging, progressive aortic enlargement was defined as an increase in the diameter of the aortic sinus or the ascending aorta of at least 2 mm within 2 years. Follow-up aortic imaging for monitoring patients with Marfan syndrome or a related disorder detected progressive aortic enlargement in 24 patients (57%) using CT versus 17 patients



**Figure 1.** Example illustrating the importance of double oblique multiplanar reconstruction perpendicular to the course of the vessel for correct aortic diameter measurement: **(a)** from unreconstructed CT, a wrong ascending aortic diameter of 57.2 mm is measured; **(b)** measurement from reconstructed CT yields the correct aortic diameter of 53.4 mm. Like TTE, unreconstructed CT may preclude correct diameter measurement perpendicular to the course of the vessel in patients with an elongated aorta and/or thoracic deformities. CT = computed tomography; TTE = transthoracic echocardiography.



	Total (n = 95)
Age, years*	35 ± 10
<b>Genetic aortic disease, n (%)</b>	
Marfan syndrome	77 (81%)
Loeys-Dietz syndrome	10 (10%)
Ehlers-Danlos syndrome	6 (6%)
Familial aortic dissection	2 (2%)
Female sex, n (%)	35 (37%)
<b>Medication, n (%)</b>	
RAAS or beta-blockers	78 (83%)
None	16 (17%)
DLP, mGy * cm	502 ± 193

**Table 1.** Baseline data of patients included in this study. RAAS, renin–angiotensin–aldosterone system; DLP, dose-length product.

(40%) using TTE. In these patients, we found a mean increase in aortic diameter of  $2.6 \pm 1.1$  mm using CT and of  $3.8 \pm 2.8$  mm using TTE.

**Pearson’s correlation between CT and TTE measurement.** The two measurement methods, CT and TTE, showed statistically significant correlation. For initial measurement, Pearson’s correlation coefficients were 0.85 for the aortic sinus and 0.87 for the ascending aorta. For follow-up measurement, Pearson’s correlation coefficients were similar with 0.83 for the aortic sinus and 0.87 for the ascending aorta. All measurement correlations were statistically significant at the  $p < 0.01$  level.

**Diameters of the aortic sinus: comparison of measurement methods.** For initial measurement of the aortic sinus, Bland–Altman analysis showed a small discrepancy of the two measurement methods with a bias of 0.2 mm. There were wide limits of agreement ranging from +6.3 to –5.9 mm. Thirty-two patients (34%) were outside the clinically acceptable limits of agreement regarding the difference between the two measurement methods (> 2 mm), whereas 63 patients (66%) were within the limits of agreement (Fig. 2a).

For the subgroup of patients who underwent follow-up aortic imaging, Bland–Altman analysis showed a small discrepancy of the two measurement methods with a bias of 0.5 mm. There were wide limits of agreement ranging from +6.7 to –5.8 mm. Sixteen patients (38%) were outside the clinically acceptable limits of agreement regarding the difference between the two measurement methods (> 2 mm), whereas 26 patients (62%) were within the limits of agreement (Fig. 2b).

Bland–Altman plots analyzing differences in progression of aortic enlargement from initial work-up and follow-up showed a bias of 0.1 mm with wide limits of agreement ranging from +3.8 to –3.5 mm. Five patients (12%) were outside the clinically acceptable limits of agreement regarding this parameter (Fig. 2c).

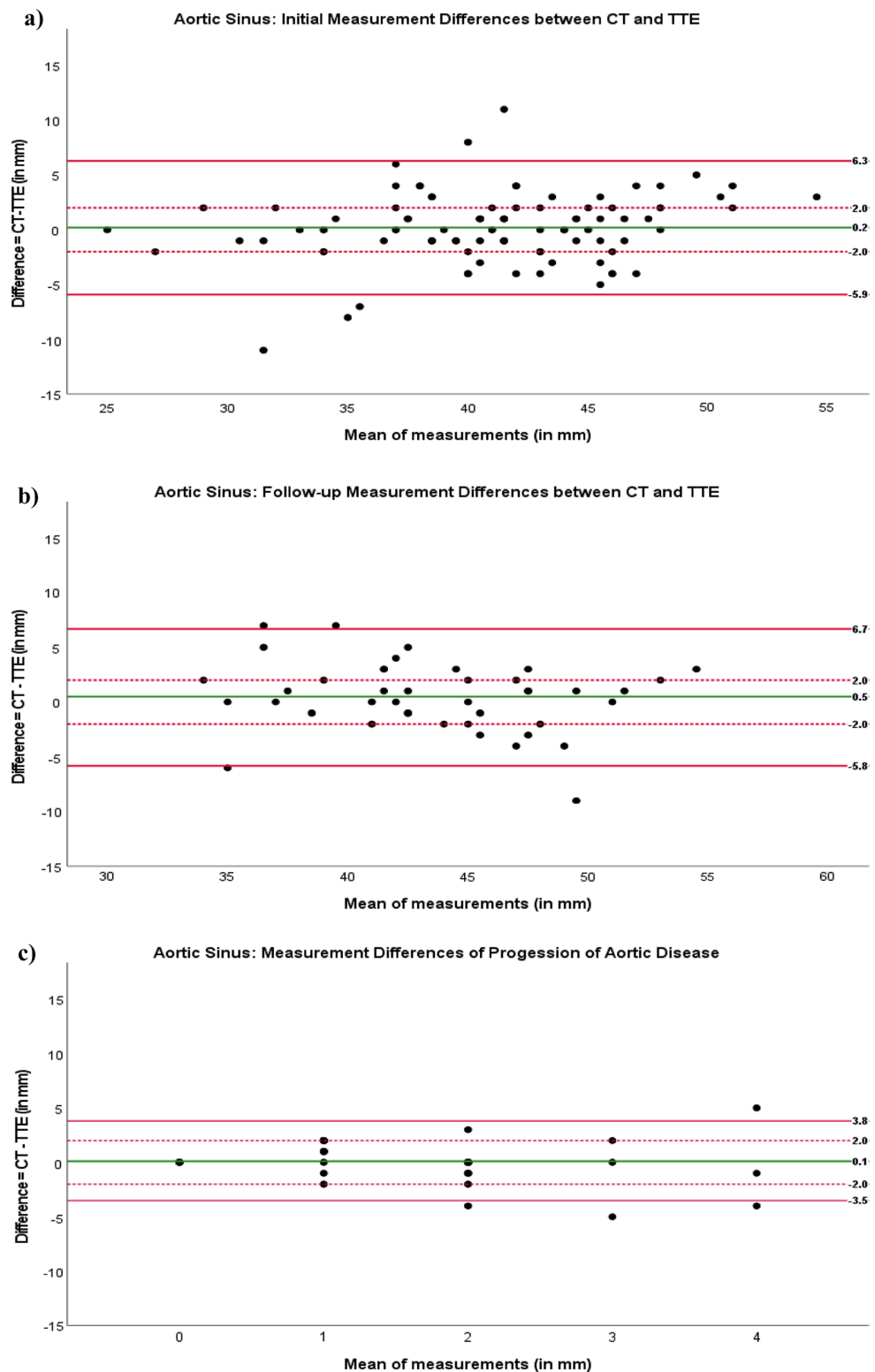
**Diameters of the ascending aorta: comparison of measurement methods.** For initial measurement of the ascending aorta, Bland–Altman analysis showed a relevant discrepancy of the two measurement methods with a bias of –1.6 mm. There were wide limits of agreement ranging from +5.6 to –8.9 mm. Thirty-eight patients (40%) were outside the clinically acceptable limits of agreement for the difference (> 2 mm) between the two measurement methods, whereas 58 patients (60%) were within the limits (Fig. 3a).

For the subgroup of patients who underwent follow-up aortic imaging, Bland–Altman analysis showed a relevant discrepancy of the two measurement methods with a bias of 1.1 mm. There were wide limits of agreement ranging from +8.1 to –10.2 mm. Fifteen patients (36%) were outside the clinically acceptable limits of agreement for the difference (> 2 mm) between the two measurement methods, whereas 27 patients (64%) were within the limits (Fig. 3b).

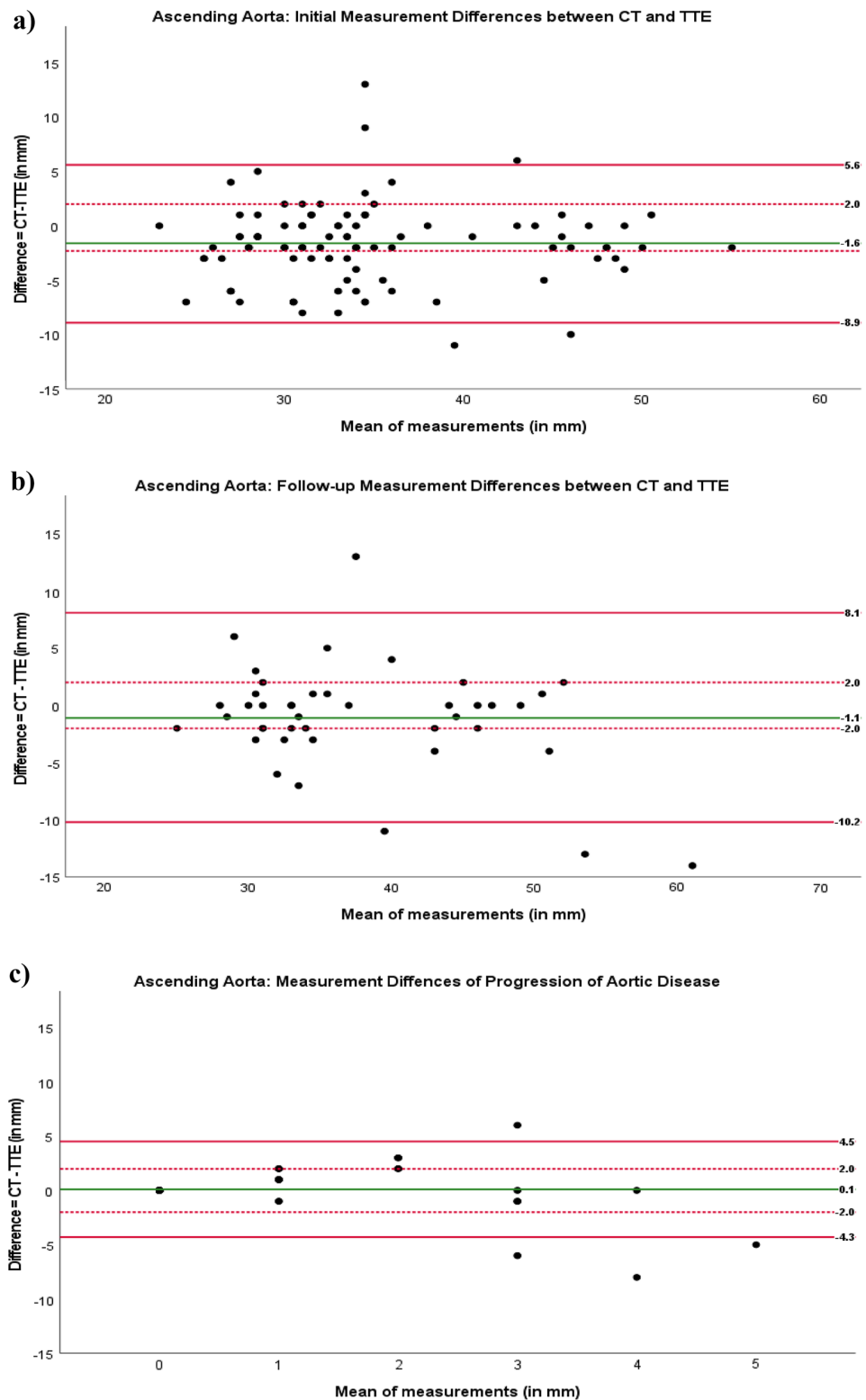
Bland–Altman plots analyzing measurement differences regarding progressive aortic disease showed a bias of 0.1 mm with wide limits of agreement ranging from +4.5 to –4.3 mm. Thirteen patients (31%) were outside the clinically acceptable limits of agreement for the difference (Fig. 3c).

## Discussion

In this study we analyzed differences in aortic diameter measurement using ECG-triggered whole-heart CT and TTE in patients with Marfan syndrome or a related disorder for initial work-up, follow-up, and detection of increases in aortic diameter within 2 years. Even though the two measurement methods showed good correlation and small overall differences of mean, Bland–Altman plots revealed that the individual differences in aortic diameters measured using CT and TTE show wide limits of agreement in both initial work-up and follow-up, especially for measurement of ascending aortic diameter. For both initial and follow-up aortic imaging, Bland–Altman analysis exposed a relevant measurement bias regarding the ascending aorta. TTE detected fewer cases of progressive aortic enlargement within 2 years of initial measurement compared with CT. For both the ascending aorta and the aortic sinus, we found high rates of measurement differences outside the acceptable



**Figure 2.** Bland–Altman plots for analysis of measurement differences in aortic sinus diameter in patients with Marfan syndrome or a related disorder for (a) initial work-up, (b) follow-up, and (c) progression of aortic disease. Red lines: upper and lower limits of agreement. Dotted red line: clinically acceptable limit of agreement for difference. Green line: agreement bias.



**Figure 3.** Bland–Altman plots for analysis of measurement differences in ascending aorta diameter in patients with Marfan syndrome or a related disorder for (a) initial work-up, (b) follow-up, and (c) progression of aortic disease. Red lines: upper and lower limits of agreement. Dotted red line: clinically acceptable limit of agreement for difference. Green line: agreement bias.

clinical limits of agreement for differences in initial work-up, follow-up, and identification of increases in aortic diameter.

Imaging of the aorta using TTE is widely available at relatively low cost and offers the additional benefit of allowing assessment of cardiac function. For example, echocardiography provides information on the severity of mitral valve prolapse and aortic regurgitation, which is common in Marfan syndrome<sup>22</sup>. However, accurate aortic diameter measurement might be hampered by thoracic deformity and an elongated ascending aorta<sup>23</sup>. Another disadvantage of TTE compared to CT is that only the aortic root and ascending aorta are visualized, meaning no information on the descending aorta can be obtained.

A disadvantage of using CT for aortic imaging is radiation exposure. Patients with Marfan syndrome or a related disorder require aortic imaging for initial work-up and serial follow-up monitoring, ultimately leading to a cumulative dose of potentially harmful ionizing radiation in often young patients. However, average radiation dose for aortic imaging has substantially decreased with state-of-the-art CT scanners and adjusted CT protocols<sup>24,25</sup>. Additionally, adverse effects related to intravenous contrast medium administration can occur, even though severe reactions have been reported in less than 0.01% of cases<sup>26</sup>.

Enlargement of the aortic root is a major criterion for diagnosing genetic aortic disease and is associated with a high risk of aortic dissection and hence cardiovascular mortality<sup>2,4,27</sup>. Life expectancy of patients with Marfan syndrome or a related disorder has improved to near-normal due to better monitoring including aortic imaging and timely surgery<sup>28,29</sup>. Given the increased cardiovascular mortality and morbidity, aortic repair is usually recommended in patients with progression of aortic enlargement<sup>30,31</sup>.

Accurate measurement of aortic diameters is of utmost importance for patients diagnosed with Marfan syndrome or a related disorder because aortic size and progressive aortic enlargement are crucial parameters for predicting fatal rupture of thoracic aortic aneurysm or dissection<sup>32,33</sup>. CT is the modality of choice for measuring aortic diameters for preoperative or preinterventional planning as it is widely available and has proven to be highly accurate<sup>34,35</sup>. Several studies have shown that, while adequate monitoring of the aortic root is also possible with TTE or MRI, CT is superior in detecting aortic dissection<sup>36</sup>. Another advantage of ECG-triggered CT is the option to rule out significant coronary artery disease, which is relevant for preoperative planning<sup>37</sup>. Moreover, additional information including CT body composition parameters relevant for prediction of progressive aortic enlargement and further manifestations of Marfan syndrome or related disorders can be derived<sup>20</sup>.

All aortic measurements during both initial work-up and follow-up were taken by the same observer, as intraobserver variability of aortic measurement is low while interobserver variability may be relevant<sup>38</sup>. Our results show relevant measurement differences between CT and TTE with a relevant bias regarding the ascending aorta. We think this finding is most likely attributable to systematic overestimation of aortic diameters when TTE is used. In most cases in which TTE shows measurement differences outside the acceptable clinical limit of agreement, CT reveals typical thoracic deformity and/or an elongated ascending aorta, which may preclude adequate aortic diameter measurement perpendicular to the axis of blood flow using TTE. In CT, aortic diameters are determined from double oblique multiplanar reconstructions perpendicular to the course of the aorta. Moreover, TTE-based measurement of the aortic sinus may falsely include an ectatic proximal coronary artery—a common phenomenon in patients with Marfan syndrome or a related disorder<sup>39</sup>.

Previous studies have compared CT and TTE measurements of aortic diameter. Bons et al. conclude that there may be large measurement differences in the ascending aorta and therefore also opt for CT or MR angiography<sup>40</sup>. In contrast, a retrospective comparison performed by Ocak et al. suggests that TTE yields substantially lower or even normal diameter measurements when CT demonstrates a dilated aortic root<sup>41</sup>, while Frazo et al. report that TTE underestimates aortic root diameters compared with CT<sup>42</sup>. Unlike our study, the investigators just quoted did not measure aortic diameters in patients with Marfan syndrome and related disorders. Ascending aortic aneurysms in patients with Marfan syndrome have been studied by Amsalleem et al. who showed that CT measurements should be obtained on strict transverse plane instead of on three-cavity view or left ventricle-aorta view<sup>43</sup>. Even though we agree that the transverse plane should be used, their conclusion was based on overall differences of the mean which is an important limiting factor for comparing two measurement methods. As a good example in our study the mean diameter of the aortic sinus was 41.1 mm using CT and 41.0 mm using TTE at initial work-up. However, Bland–Altman plots revealed important individual measurement differences which are very relevant in a potentially life-threatening disease. Similarly, on the basis of overall differences of the mean Rodríguez-Palomares et al. concluded that the leading edge to leading edge convention should be used if TTE was compared to CT or MRI<sup>44</sup>. Both studies have used internal diameters for CT measurements, whereas we have used external diameters as recommended by the AHA/ACC guideline<sup>8,13</sup>.

Despite its limited availability, MRI has proven to be an important alternative in several studies showing good correlation with TTE and CT measurements<sup>45</sup>. Especially in young patients with suspected genetic aortic disease, MRI is a good modality for aortic imaging<sup>46</sup>. However, MRI is inferior to CT in terms of accurate multiplanar reconstruction and is less well established in the preoperative or preinterventional assessment of the ascending aorta<sup>47</sup>. Especially in patients with Marfan syndrome or a related disorder, even small differences in aortic diameters may have significant implications for clinical management<sup>48</sup>. Unlike the above-quoted earlier studies, we did not only perform correlation analyses because a high correlation coefficient alone does not automatically mean that there is good agreement between two methods<sup>49</sup>. Instead, by additionally using Bland–Altman plots, we here for the first time show true measurement differences between CT and TTE in patients with Marfan syndrome or a related disorder, who require particularly accurate monitoring.

As the ESC guideline for the management of valvular heart disease states that aortic repair should be considered in patients with Marfan syndrome and risk factors (family history of dissection, size increase of > 3 mm/year in serial examinations), we think that, to ensure robust aortic monitoring, measurement differences at the aortic root should be below 3 mm<sup>9</sup>. However, reliable measurement of aortic diameter using CT comes with a price: radiation in a typically young patient population. State-of-the-art CT scanners have helped to reduce

the effective dose of CT angiographies considerably<sup>50</sup>. Considering the risk of rupture and dissection in case of undetected aortic enlargement, the benefits of CT outweigh the risks of radiation exposure even in younger patients. In our study, mean DLP was comparatively low for a potentially life-threatening disease<sup>51</sup>. The high rate of measurement differences between CT and TTE outside the clinically acceptable limits of agreement for initial work-up, follow-up, and detection of progressive disease in serial imaging suggests that the benefit of obtaining more accurate measurements with ECG-triggered CT might justify radiation exposure.

## Conclusion

Highly accurate measurement of aortic diameters in patients at risk for fatal aortic rupture and dissection is warranted. CT and TTE measurements show good correlation, but the frequency of measurement differences outside the acceptable clinical limit of agreement is high, and TTE systematically overestimates aortic diameters. Therefore, monitoring of patients with Marfan syndrome and related disorders may preferably be done using ECG-triggered CT of the aorta for initial work-up, follow-up, and detection of aortic diameter changes over time to ensure reliable measurement for detection of aortic enlargement and identification of progressive disease. Nevertheless, TTE remains an indispensable imaging tool that provides additional information not available with CT.

## Limitations

Our study is limited by the use of a retrospective dataset. Analysis of follow-up aortic measurement was performed in a relatively small subgroup because only a few patients undergo repeated CT imaging before surgery. As this study only included patients who did not yet have aortic repair, there might have been a selection bias toward patients with less severe disease. Finally, even though CT is widely considered the “gold standard” in clinical routine, even CT-based measurements are only approximations of true aortic diameters.

## Data availability

The datasets generated and/or analyzed during the current study are not publicly available because they include confidential data pertaining to human subjects but are available from the corresponding author on reasonable request.

Received: 17 January 2022; Accepted: 1 September 2022

Published online: 12 September 2022

## References

- Judge, D. P. & Dietz, H. C. Marfan's syndrome. *Lancet (London, England)* **366**, 1965–1976. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(05\)67789-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(05)67789-6) (2005).
- Cook, J. R., Carta, L., Galatioto, J. & Ramirez, F. Cardiovascular manifestations in Marfan syndrome and related diseases; multiple genes causing similar phenotypes. *Clin. Genet.* **87**, 11–20. <https://doi.org/10.1111/cge.12436> (2015).
- Akhurst, R. J. TGF beta signaling in health and disease. *Nat. Genet.* **36**, 790–792. <https://doi.org/10.1038/ng0804-790> (2004).
- Loeys, B. L. *et al.* The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J. Med. Genet.* **47**, 476–485. <https://doi.org/10.1136/jmg.2009.072785> (2010).
- Nienaber, C. A. & Von Kodolitsch, Y. Therapeutic management of patients with Marfan syndrome: Focus on cardiovascular involvement. *Cardiol. Rev.* **7**, 332–341. <https://doi.org/10.1097/00045415-199911000-00011> (1999).
- Pyeritz, R. E. Marfan syndrome: Improved clinical history results in expanded natural history. *Genet. Med.* **21**, 1683–1690. <https://doi.org/10.1038/s41436-018-0399-4> (2019).
- Baumgartner, H. *et al.* ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease. *Eur. Heart J.* <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa554> (2020).
- Hiratzka, L. F. *et al.* 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM guidelines for the diagnosis and management of patients with Thoracic Aortic Disease: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine. *Circulation* **121**, e266–369. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e3181d4739e> (2010).
- Baumgartner, H. *et al.* 2017 ESC/EACTS guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur. Heart J.* **38**, 2739–2791. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx391> (2017).
- Finkbohner, R., Johnston, D., Crawford, E. S., Coselli, J. & Milewicz, D. M. Marfan syndrome. Long-term survival and complications after aortic aneurysm repair. *Circulation* **91**, 728–733. <https://doi.org/10.1161/01.cir.91.3.728> (1995).
- Mokashi, S. A. & Svensson, L. G. Guidelines for the management of thoracic aortic disease in 2017. *Gen. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **67**, 59–65. <https://doi.org/10.1007/s11748-017-0831-8> (2019).
- Keane, M. G. & Pyeritz, R. E. Medical management of Marfan syndrome. *Circulation* **117**, 2802–2813. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.107.693523> (2008).
- Asch, F. M. *et al.* The need for standardized methods for measuring the Aorta: Multimodality core lab experience from the GenTAC registry. *JACC Cardiovasc. Imaging* **9**, 219–226. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2015.06.023> (2016).
- Leong, K. *et al.* Aortic root measurement on CT: Linear dimensions, aortic root area and comparison with echocardiography. A retrospective cross sectional study. *Br. J. Radiol.* **94**, 20201232. <https://doi.org/10.1259/bjr.20201232> (2021).
- Harowicz, M. R., Shah, A. & Zimmerman, S. L. Preoperative planning for structural heart disease. *Radiol. Clin. North Am.* **58**, 733–751. <https://doi.org/10.1016/j.rcl.2020.02.005> (2020).
- Ng, A. C. *et al.* Comparison of aortic root dimensions and geometries before and after transcatheter aortic valve implantation by 2- and 3-dimensional transesophageal echocardiography and multislice computed tomography. *Circ. Cardiovasc. Imaging* **3**, 94–102. <https://doi.org/10.1161/circimaging.109.885152> (2010).
- Isselbacher, E. M., Lino Cardenas, C. L. & Lindsay, M. E. Hereditary influence in thoracic aortic aneurysm and dissection. *Circulation* **133**, 2516–2528. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.116.009762> (2016).
- Milewicz, D. M., Dietz, H. C. & Miller, D. C. Treatment of aortic disease in patients with Marfan syndrome. *Circulation* **111**, e150–157. <https://doi.org/10.1161/01.Cir.0000155243.70456.F4> (2005).
- Park, J. Y. *et al.* Transthoracic echocardiography versus computed tomography for ascending aortic measurements in patients with bicuspid aortic valve. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* **30**, 625–635. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2017.03.006> (2017).

20. Beetz, N. L. *et al.* Artificial intelligence-based analysis of body composition in Marfan: Skeletal muscle density and psoas muscle index predict aortic enlargement. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle* <https://doi.org/10.1002/jcsm.12731> (2021).
21. Saura, D. *et al.* Two-dimensional transthoracic echocardiographic normal reference ranges for proximal aorta dimensions: Results from the EACVI NORRE study. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging* **18**, 167–179. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jew053> (2017).
22. Brown, O. R. *et al.* Aortic root dilatation and mitral valve prolapse in Marfan's syndrome: An ECHOCARDIOgraphic study. *Circulation* **52**, 651–657. <https://doi.org/10.1161/01.cir.52.4.651> (1975).
23. Magid, D., Pyeritz, R. E. & Fishman, E. K. Musculoskeletal manifestations of the Marfan syndrome: Radiologic features. *AJR Am. J. Roentgenol.* **155**, 99–104. <https://doi.org/10.2214/ajr.155.1.2112876> (1990).
24. Shnayien, S. *et al.* Radiation dose reduction in preprocedural CT imaging for TAVI/TAVR using a novel 3-phase protocol: A single institution's experience. *Rofo* **192**, 1174–1182. <https://doi.org/10.1055/a-1150-7646> (2020).
25. Bittner, D. O. *et al.* Contrast volume reduction using third generation dual source computed tomography for the evaluation of patients prior to transcatheter aortic valve implantation. *Eur. Radiol.* **26**, 4497–4504. <https://doi.org/10.1007/s00330-016-4320-8> (2016).
26. Cha, M. J. *et al.* Hypersensitivity reactions to iodinated contrast media: A multicenter study of 196 081 patients. *Radiology* **293**, 117–124. <https://doi.org/10.1148/radiol.2019190485> (2019).
27. Desai, M. Y. *et al.* Adult patients with marfan syndrome and ascending aortic surgery. *J. Am. Coll. Cardiol.* **73**, 733–734. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.12.010> (2019).
28. Conway, A. M. *et al.* Endovascular abdominal aortic aneurysm repair in patients with Marfan syndrome. *Vascular* **28**, 48–52. <https://doi.org/10.1177/1708538119858045> (2020).
29. Gott, V. L. *et al.* The Marfan syndrome and the cardiovascular surgeon. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* **10**, 149–158. [https://doi.org/10.1016/s1010-7940\(96\)80289-2](https://doi.org/10.1016/s1010-7940(96)80289-2) (1996).
30. Jondeau, G. *et al.* Aortic event rate in the Marfan population: A cohort study. *Circulation* **125**, 226–232. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.111.054676> (2012).
31. Erbel, R. *et al.* ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* **35**, 2873–2926. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu281> (2014).
32. Davies, R. R. *et al.* Yearly rupture or dissection rates for thoracic aortic aneurysms: simple prediction based on size. *Ann. Thorac. Surg.* **73**, 17–27; discussion 27–18. [https://doi.org/10.1016/s0003-4975\(01\)03236-2](https://doi.org/10.1016/s0003-4975(01)03236-2) (2002).
33. Zafar, M. A. *et al.* Natural history of descending thoracic and thoracoabdominal aortic aneurysms. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **161**, 498–511.e491. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2019.10.125> (2021).
34. Blanke, P., Schoepf, U. J. & Leipsic, J. A. CT in transcatheter aortic valve replacement. *Radiology* **269**, 650–669. <https://doi.org/10.1148/radiol.13120696> (2013).
35. Binder, R. K. *et al.* The impact of integration of a multidetector computed tomography annulus area sizing algorithm on outcomes of transcatheter aortic valve replacement: A prospective, multicenter, controlled trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* **62**, 431–438. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.04.036> (2013).
36. Flachskampf, F. A. & Daniel, W. G. Aortic dissection. *Cardiol. Clin.* **18**(807–817), ix. [https://doi.org/10.1016/s0733-8651\(05\)70181-8](https://doi.org/10.1016/s0733-8651(05)70181-8) (2000).
37. Gohmann, R. F. *et al.* Combined coronary CT-angiography and TAVI-planning: A contrast-neutral routine approach for ruling-out significant coronary artery disease. *J. Clin. Med.* **9**, 8. <https://doi.org/10.3390/jcm9061623> (2020).
38. Knobloch, G. *et al.* Inter- and intra-observer repeatability of aortic annulus measurements on screening CT for transcatheter aortic valve replacement (TAVR): Implications for appropriate device sizing. *Eur. J. Radiol.* **105**, 209–215. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2018.06.003> (2018).
39. Mariucci, E. *et al.* Coronary artery aneurysms in patients with marfan syndrome: Frequent, progressive, and relevant. *Can. J. Cardiol.* **37**, 1225–1231. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2021.03.002> (2021).
40. Bons, L. R. *et al.* Intermodality variation of aortic dimensions: How, where and when to measure the ascending aorta. *Int. J. Cardiol.* **276**, 230–235. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.08.067> (2019).
41. Ocak, I. *et al.* The aortic root: Comparison of measurements from ECG-gated CT angiography with transthoracic echocardiography. *J. Thorac. Imaging* **24**, 223–226. <https://doi.org/10.1097/RTI.0b013e31819f9369> (2009).
42. Frazao, C. *et al.* Multimodality assessment of thoracic aortic dimensions: Comparison of computed tomography angiography, magnetic resonance imaging, and echocardiography measurements. *J. Thorac. Imaging* **35**, 399–406. <https://doi.org/10.1097/rti.0000000000000514> (2020).
43. Amsallem, M. *et al.* Comparative assessment of ascending aortic aneurysms in Marfan patients using ECG-gated computerized tomographic angiography versus trans-thoracic echocardiography. *Int. J. Cardiol.* **184**, 22–27. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.01.086> (2015).
44. Rodríguez-Palomares, J. F. *et al.* Multimodality assessment of ascending aortic diameters: Comparison of different measurement methods. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* **29**, 819–826.e814. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2016.04.006> (2016).
45. Koos, R. *et al.* Evaluation of aortic root for definition of prosthesis size by magnetic resonance imaging and cardiac computed tomography: Implications for transcatheter aortic valve implantation. *Int. J. Cardiol.* **158**, 353–358. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.01.044> (2012).
46. Oddone, M., Granata, C., Vercellino, N., Bava, E. & Tomà, P. Multi-modality evaluation of the abnormalities of the aortic arches in children: Techniques and imaging spectrum with emphasis on MRI. *Pediatr. Radiol.* **35**, 947–960. <https://doi.org/10.1007/s00247-005-1436-4> (2005).
47. Freeman, L. A. *et al.* CT and MRI assessment of the aortic root and ascending aorta. *AJR Am. J. Roentgenol.* **200**, W581–592. <https://doi.org/10.2214/ajr.12.9531> (2013).
48. Milewicz, D. M. *et al.* Marfan syndrome. *Nat. Rev. Dis. Prim.* **7**, 64. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00298-7> (2021).
49. Bland, J. M. & Altman, D. G. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet (London, England)* **1**, 307–310 (1986).
50. Den Harder, A. M. *et al.* Dose reduction with iterative reconstruction for coronary CT angiography: A systematic review and meta-analysis. *Br. J. Radiol.* **89**, 20150068. <https://doi.org/10.1259/bjr.20150068> (2016).
51. Halliburton, S. S. *et al.* SCCT guidelines on radiation dose and dose-optimization strategies in cardiovascular CT. *J. Cardiovasc. Comput. Tomogr.* **5**, 198–224. <https://doi.org/10.1016/j.jcct.2011.06.001> (2011).

### Author contributions

N.L.B. conceptualized this study, wrote the manuscript and prepared all tables and figures. K.P., C.M., and T.W. supported data curation. Supervision was led by S.S. and P.G. All authors reviewed the manuscript.

### Funding

Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL. We acknowledge support from the German Research Foundation (DFG) and the Open Access Publication Fund of Charité—Universitätsmedizin Berlin. Nick

Lasse Beetz is participant in the BIH Charité Clinician Scientist Program funded by Charité – Universitätsmedizin Berlin and the Berlin Institute of Health at Charité (BIH).

### Competing interests

The authors declare no competing interests.

### Additional information

**Correspondence** and requests for materials should be addressed to N.L.B.

**Reprints and permissions information** is available at [www.nature.com/reprints](http://www.nature.com/reprints).

**Publisher's note** Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



**Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

© The Author(s) 2022

#### 4.3 Künstliche Intelligenz-basierte Analyse der Körperzusammensetzung bei Marfan-Syndrom: Skelettmuskeldichte und Psoasmuskel-Index sagen eine progressive Aortendilatation voraus.

**Nick Lasse Beetz**, Christoph Maier, Seyd Shnayien, Tobias Daniel Trippel, Petra Gehle, Uli Fehrenbach, Dominik Geisel. *Artificial intelligence-based analysis of body composition in Marfan: skeletal muscle density and psoas muscle index predict aortic enlargement*. Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcsm.12731>.

Nachdem in den beiden vorherigen Studien die auf KI-basierte Analyse der Körperzusammensetzung etabliert wurde und die Definition des Endpunkts „progressive Aortendilatation“ festgelegt werden konnte, wurde nun der Einfluss der KI-basierten Körperzusammensetzung in einem Kollektiv von Personen mit Marfan-Syndrom untersucht. Hierbei wurden die nachfolgend dargestellten Ergebnisse erzielt:

„Personen mit Marfan-Syndrom haben ein erhöhtes Risiko für eine progressive Aortendilatation und werden routinemäßig mittels CT-Angiographie überwacht. Zweck dieser Studie ist die Analyse der Körperzusammensetzung mittels KI-basierter Bildsegmentierung, um mögliche Prädiktoren wie Muskelmasse und -dichte für eine progressive Aortendilatation bei Personen mit Marfan-Syndrom zu identifizieren. In dieser retrospektiven Studie wurde die Körperzusammensetzung von 25 Personen mit Marfan-Syndrom im Alter von  $\leq 50$  Jahren und ohne vorherigen operativen Aortenersatz auf der Ebene des dritten Lendenwirbels analysiert. Dazu wurden die Bilddaten der EKG-getriggerten CT-Angiographien der Aorta mit einer KI-basierten automatisierten Bildsegmentierung analysiert. Im Rahmen des Monitorings erhielten alle Erkrankte innerhalb von zwei Jahren eine Folgeuntersuchung. Die progressive Aortendilatation wurde als eine Zunahme des Durchmessers am Aortensinus oder der Aorta ascendens von mindestens 2 mm definiert. Erkrankte, die dieser Definition entsprachen, wurden der Gruppe „progressive Aortendilatation“ (proAE-Gruppe), während Erkrankte mit stabilem Durchmesser der Gruppe „stabile Aortendilatation“ (staAE-Gruppe) zugeordnet wurden. Zwei potenzielle Prädiktoren der Körperzusammensetzung der progressiven Aortendilatation, nämlich die Skelettmuskel-Dichte (SMD) und der Psoasmuskel-Index (PMI), wurden unter Verwendung einer multivarianten logistischen Regressionsanalyse weiter analysiert. Die progressive Aortendilatation wurde als abhängige Variante definiert, während PMI, SMD, Alter, Geschlecht, BMI, Betablocker-Medikation und Zeitintervall zwischen den CT-



Untersuchungen als unabhängige Variablen definiert wurden. 13 Erkrankte wurden der proAE-Gruppe und 12 Erkrankte wurden der staAE-Gruppe zugeordnet. Die KI-basierte automatisierte Analyse der Körperzusammensetzung ergab eine signifikant erhöhte SMD gemessen in Hounsfield-Einheiten (HU) bei Patienten mit progressiver Aortendilatation (proAE-Gruppe:  $50,0 \pm 8,6$  HU vs. staAE-Gruppe:  $39,0 \pm 15,0$  HU;  $p = 0,03$ ). Zudem tendierte der PMI zu höheren Werten in der proAE-Gruppe (proAE-Gruppe:  $6,8 \pm 2,3$  vs. staAE-Gruppe:  $5,6 \pm 1,3$ ;  $p = 0,19$ ). Die multivariate logistische Regression ergab eine signifikante Vorhersage der progressiven Aortendilatation anhand der SMD ( $p = 0,05$ ) und des PMI ( $p = 0,04$ ). Aus den Ergebnissen lässt sich schließen, dass die auf KI-basierte Analyse der Körperzusammensetzung bei Marfan-Syndrom möglich und aus den bereits vorhandenen CT-Datensätzen verfügbar ist. Die Analyse der Körperzusammensetzung auf Höhe des dritten Lendenwirbelkörpers zeigte eine signifikant höhere SMD bei Personen mit progressiver Aortendilatation. PMI und SMD konnten bei Erkrankten eine progressive Aortendilatation voraussagen. Die Verwendung der Körperzusammensetzung als Prädiktor für eine progressive Aortendilatation kann ergänzende Informationen zur Risikostratifizierung in Bezug auf Nachsorgeintervalle und die Notwendigkeit eines Aortenersatzes liefern.“

(Übersetzung des in englischer Sprache verfassten Abstracts durch den Autor).

## ORIGINAL ARTICLE

*Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle* 2021; **12**: 993–999

Published online 17 June 2021 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com) DOI: 10.1002/jcsm.12731

# Artificial intelligence-based analysis of body composition in Marfan: skeletal muscle density and psoas muscle index predict aortic enlargement

Nick Lasse Beetz<sup>1\*</sup> , Christoph Maier<sup>1</sup>, Seyd Shnayien<sup>2</sup>, Tobias Daniel Trippel<sup>3,4</sup>, Petra Gehle<sup>3</sup>, Uli Fehrenbach<sup>1†</sup> & Dominik Geisel<sup>1†</sup>

<sup>1</sup>Charité—Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, Department of Radiology, Augustenburger Platz 1, 13353, Berlin, Germany; <sup>2</sup>Charité—Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, Department of Radiology, Hindenburgdamm 30, 12203, Berlin, Germany; <sup>3</sup>Charité—Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, Department of Internal Medicine – Cardiology, Berlin, Germany; <sup>4</sup>DZHK (German Centre for Cardiovascular Research), partner site Berlin, Germany

## Abstract

**Background** Patients with Marfan syndrome are at risk for aortic enlargement and are routinely monitored by computed tomography (CT) imaging. The purpose of this study is to analyse body composition using artificial intelligence (AI)-based tissue segmentation in patients with Marfan syndrome in order to identify possible predictors of progressive aortic enlargement.

**Methods** In this study, the body composition of 25 patients aged  $\leq 50$  years with Marfan syndrome and no prior aortic repair was analysed at the third lumbar vertebra (L3) level from a retrospective dataset using an AI-based software tool (Visage Imaging). All patients underwent electrocardiography-triggered CT of the aorta twice within 2 years for suspected progression of aortic disease, suspected dissection, and/or pre-operative evaluation. Progression of aortic enlargement was defined as an increase in diameter at the aortic sinus or the ascending aorta of at least 2 mm. Patients meeting this definition were assigned to the ‘progressive aortic enlargement’ group (proAE group) and patients with stable diameters to the ‘stable aortic enlargement’ group (staAE group). Statistical analysis was performed using the Mann–Whitney *U* test. Two possible body composition predictors of aortic enlargement—skeletal muscle density (SMD) and psoas muscle index (PMI)—were analysed further using multivariate logistic regression analysis. Aortic enlargement was defined as the dependent variant, whereas PMI, SMD, age, sex, body mass index (BMI), beta blocker medication, and time interval between CT scans were defined as independent variants.

**Results** There were 13 patients in the proAE group and 12 patients in the staAE group. AI-based automated analysis of body composition at L3 revealed a significantly increased SMD measured in Hounsfield units (HUs) in patients with aortic enlargement (proAE group:  $50.0 \pm 8.6$  HU vs. staAE group:  $39.0 \pm 15.0$  HU;  $P = 0.03$ ). PMI also trended towards higher values in the proAE group (proAE group:  $6.8 \pm 2.3$  vs. staAE group:  $5.6 \pm 1.3$ ;  $P = 0.19$ ). Multivariate logistic regression revealed significant prediction of aortic enlargement for SMD ( $P = 0.05$ ) and PMI ( $P = 0.04$ ).

**Conclusions** Artificial intelligence-based analysis of body composition at L3 in Marfan patients is feasible and easily available from CT angiography. Analysis of body composition at L3 revealed significantly higher SMD in patients with progressive aortic enlargement. PMI and SMD significantly predicted aortic enlargement in these patients. Using body composition as a predictor of progressive aortic enlargement may contribute information for risk stratification regarding follow-up intervals and the need for aortic repair.

**Keywords** Marfan syndrome; Aortic enlargement; Body composition; Sarcopenia

Received: 16 February 2021; Revised: 11 May 2021; Accepted: 21 May 2021



© 2021 The Authors. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle* published by John Wiley & Sons Ltd on behalf of Society on Sarcopenia, Cachexia and Wasting Disorders. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited and is not used for commercial purposes.

\*Correspondence to: Dr Nick Lasse Beetz, MD, Charité—Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, Department of Radiology, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, Germany. Phone: +49-30-450657278, Fax: +49-30-4507527911, Email: nick-lasse.beetz@charite.de  
†Uli Fehrenbach and Dominik Geisel contributed equally to this work and share the last authorship.

## Introduction

The Marfan syndrome is an inherited connective tissue disorder with an estimated incidence of 2–3 per 10 000 individuals. Its phenotype is characterized by cardiovascular, musculoskeletal, and ocular abnormalities.<sup>1</sup> Several mutations for the classical Marfan syndrome have been described and they frequently involve the fibrillin-1 gene (*FBN1*).<sup>2,3</sup> Major criteria for the diagnosis of Marfan syndrome according to the Ghent nosology include dilation of the aortic root, aortic dissection, ectopia lentis, characteristic skeletal abnormalities, and certain genetic mutations.<sup>4</sup>

Untreated patients with Marfan syndrome are at risk for aortic dissection, aortic rupture, primary cardiomyopathy, and heart failure due to mitral or aortic valve regurgitation. In the past, mean life expectancy was as low as 32 years.<sup>5,6</sup> As cardiovascular manifestations are the main cause of morbidity and mortality, complete aortic imaging in patients with suspected Marfan syndrome and related disorders is recommended.<sup>7,8</sup> Monitoring patients at risk for aortic dilatation and the advent of surgical repair for aortic aneurysms have greatly improved long-term survival in Marfan syndrome.<sup>9</sup>

For initial assessment of aortic diameter, patients with Marfan syndrome usually undergo echocardiography, as recommended by international guidelines.<sup>10</sup> To avoid underestimation of aortic enlargement, when determined by echocardiography, it is recommended to supplement the initial examination by additional computed tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI) of the aorta.<sup>8</sup> While yearly follow-up imaging is generally performed with echocardiography, CT or MRI angiography is appropriate if initial sonographic assessment underestimated cross-sectional aortic diameter, dissection is clinically suspected, or surgical aortic repair is intended.<sup>11,12</sup>

Typical musculoskeletal findings in patients with Marfan syndrome are arachnodactyly, pectus deformity, scoliosis, acetabular protrusion, and disproportionately long extremities.<sup>13</sup> Other abnormalities including reduced bone mineral density, reduced muscle mass, and muscle weakness have been described and might influence body composition of affected patients.<sup>14,15</sup>

Evaluation of body composition as a possible predictor of cardiovascular disease is well established. For example, abdominal obesity has been shown to be highly predictive of coronary heart disease, and the psoas muscle area at the level of the third lumbar vertebra (L3) appears to predict outcome in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation.<sup>16,17</sup> CT allows straightforward analysis of body composition and quantification of sarcopenia.<sup>18,19</sup> As manual segmentation of CT datasets is time consuming,

earlier studies investigating body composition analysis have often been performed in small patient populations. Artificial intelligence-based automated tissue segmentation can dramatically decrease post-processing time of these datasets.<sup>20</sup>

This study aims to retrospectively analyse the body composition of patients with Marfan syndrome using artificial intelligence (AI)-based automated tissue segmentation and to identify possible features of body composition that might predict progression of aortic enlargement.

## Materials and methods

### Study design

In this single-centre study, we analysed body composition and aortic diameters in a retrospective dataset of patients who underwent CT imaging of the entire aorta twice within 2 years. The study was approved by the institutional review board.

### Patient cohort and patient characteristics

All patients diagnosed with Marfan syndrome at the outpatient Marfan Center of the Charité University Hospital Berlin who were referred to the Department of Radiology between 2018 and 2020 were included in this study, if they underwent electrocardiography-triggered CT angiography of the aorta twice within 2 years due to suspected progression of aortic enlargement, suspected aortic dissection, or pre-operative evaluation for surgical repair or replacement. Exclusion criteria were prior surgical or interventional aortic repair and patient age greater than 50 years as aortic enlargement in older patients might have causes other than Marfan syndrome.

Progression of aortic enlargement was defined as an increase in the diameter of the aortic sinus or the ascending aorta of at least 2 mm within 2 years. Patients with progressive aortic enlargement were assigned to the 'progressive aortic enlargement' group (proAE group), whereas patients without progressive aortic enlargement were assigned to the 'stable aortic enlargement' group (staAE group).

### Image acquisition and aortic diameter measurement

All patients referred to the Department of Radiology were examined in the same single-source 256-row CT scanner

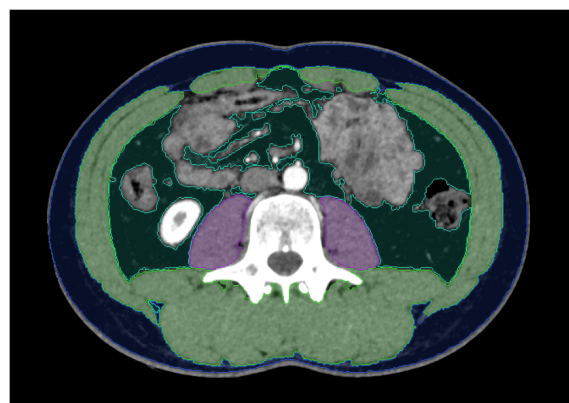
(Revolution CT, General Electric, Milwaukee, USA). After intravenous bolus injection of iodinated contrast medium, an axial ECG-triggered whole-heart scan including the aortic root was performed, immediately followed by a helical scan of the entire aorta. Adequate opacification of the aorta was ensured by bolus tracking with SmartPrep (General Electric, Milwaukee, USA).

Aortic diameters were determined from double oblique multiplanar reconstructions perpendicular to the course of the vessel using Merlin viewer (Phoenix-PACS GmbH, Freiburg im Breisgau, Germany).

Measurements were performed at the levels of the aortic sinus and the largest diameter of the ascending aorta (proximal to the branching of the brachiocephalic trunk). Aortic diameter was consistently measured from outer edge to outer edge during serial follow-up imaging.

### Body composition analysis

For analysis of body composition, we used an AI-based automated software tool based on a convolutional neural network, U-net, developed for image segmentation (Visage version 7.1., Visage Imaging GmbH, Berlin, Germany). The network consists of nine blocks: four downsampling blocks, four upsampling blocks, and one in between. The training data consisted of 200 axial CT images of the L3 level, and augmentation was applied during training to improve generalization of the network. Tissue was separated into psoas muscle, skeletal muscle, visceral fat, and subcutaneous fat and coded with different colours. Other tissues, such as kidney, liver, spleen, intestine, and pancreas, were not segmented. False tissue segmentation occurred in a few cases, for example, when hypodense stool in the intestine was misinterpreted as body fat, and was manually corrected. The area in square centimetres (cm<sup>2</sup>) and density in Hounsfield unit (HU) of each segmented tissue class were automatically calculated by the software. The following parameters were derived from L3 body composition analysis: mean density (in HU) of skeletal muscle including the psoas muscle (SMD), and areas (in cm<sup>2</sup>) of skeletal muscle, visceral adipose tissue (VAT), and subcutaneous adipose tissue (SAT). The psoas muscle index (PMI) was calculated using the following formula: psoas muscle area (cm<sup>2</sup>)/body surface area (m<sup>2</sup>). Two possible body composition predictors of aortic enlargement—SMD and PMI—were analysed further using multivariate logistic regression analysis. Aortic enlargement was defined as a dependent variant, whereas PMI, SMD, age, sex, body mass index (BMI), beta blocker medication, and time interval between CT scans were defined as independent variants. An example of AI-based automated analysis of L3 body composition is shown in *Figure 1*.



**Figure 1** Example of artificial intelligence-based automated analysis of L3 body composition in an 18-year-old male patient with diagnosed Marfan syndrome. Each segmented tissue is coded with a different colour: psoas muscle = purple, skeletal muscle (except psoas muscle) = green, visceral fat = dark green, blue = subcutaneous fat. Tissue density and area were automatically calculated using Visage version 7.1.

### Statistical analysis

The Shapiro–Wilk test was used to test for normal distribution. Statistical significance of differences between the two groups was evaluated using the Mann–Whitney *U* test, and a *P* value  $\leq 0.05$  was considered to indicate a significant difference. For prediction of aortic enlargement, multivariate logistic regression was performed. All data analyses were performed using IBM SPSS Statistics version 27 (IBM, Armonk, New York, USA).

## Results

### Baseline data

A total of 25 patients were included in this study. There were no significant differences regarding possible confounders including age (proAE group: mean  $32 \pm 8$  years; staAE group: mean  $37 \pm 9$  years; *P* = 0.10), time interval between the two follow-up CT angiographies (proAE group: mean  $559 \pm 240$ ; staAE group: mean  $482 \pm 234$  days; *P* = 0.42) and sex (proAE group: 5 female and 8 male patients; staAE group: 5 female and 7 male patients; *P* = 0.88). Except for one patient per group, all patients were on medication including a renin–angiotensin system antagonist or beta blocker. The patients' baseline characteristics are summarized in *Table 1*. The mean dose-length product was 447.7 mGy \* cm in the first and 553.4 mGy \* cm in the second CT angiography.

**Table 1** Demographic characteristics and time interval between the two follow-up CT scans analysed in this retrospective study

	Total (mean $\pm$ SD)	proAE (mean $\pm$ SD)	staAE (mean $\pm$ SD)	<i>P</i> value
Number of patients	25	13	12	
Age (years)	35 $\pm$ 9	32 $\pm$ 8	37 $\pm$ 9	0.10
Body height (cm)	187 $\pm$ 13	189 $\pm$ 11	185 $\pm$ 14	0.54
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24 $\pm$ 6	23 $\pm$ 4	25 $\pm$ 7	0.38
Sex ( $\frac{\text{♂}}{\text{♀}}$ )	15/10	8/5	7/5	0.88
Interval between CT scans (days)	522 $\pm$ 235	559 $\pm$ 240	482 $\pm$ 234 days	0.42

Data are provided for the total population and the two subgroups. proAE group = group with progressive aortic enlargement; staAE group = group with stable aortic enlargement.

BMI, body mass index; CT, computed tomography.

### Diameters of aortic sinus and ascending aorta

In the first CT examination, the mean diameter of the aortic sinus was 44  $\pm$  3.9 mm in the proAE group (with progression of aortic enlargement) and 44  $\pm$  4.4 mm in the staAE group (without progression of aortic enlargement). The mean diameter of the ascending aorta was 34  $\pm$  6.4 mm in the proAE group and 36  $\pm$  8.8 mm in the staAE group. There was no statistically significant difference in the initial diameters measured in first CT angiography between the proAE group and the staAE group (aortic sinus: *P* = 0.86; and ascending aorta: *P* = 0.45).

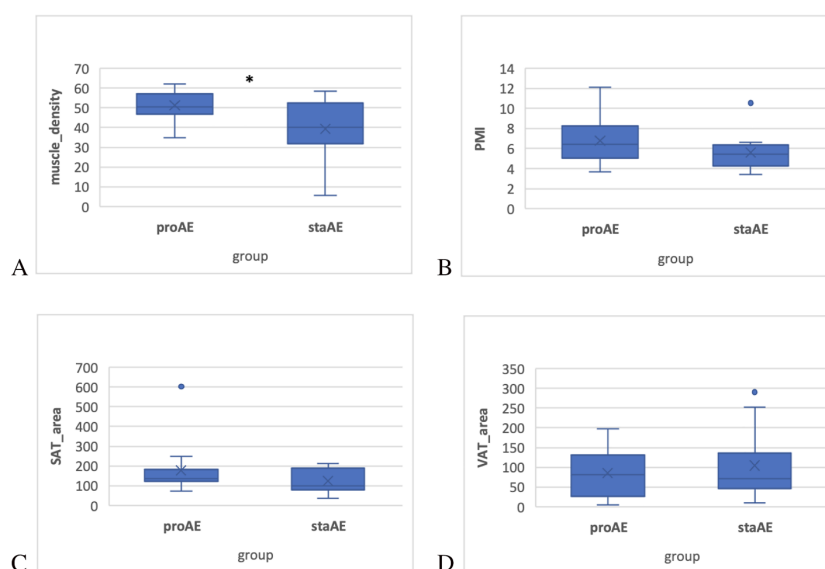
The second CT angiography yielded a mean diameter of the aortic sinus of 46  $\pm$  3.7 mm and a mean diameter of the ascending aorta of 35  $\pm$  7.5 mm in the proAE group, whereas in the staAE group, the mean diameter of the aortic sinus was 45  $\pm$  5.1 mm, and the mean diameter of the ascending aorta was 36  $\pm$  8.8 mm.

### Body composition

Patients with progressive aortic enlargement had a higher SMD (proAE group: SMD = 50.0  $\pm$  8.6 HU vs. staAE group: SMD = 39.0  $\pm$  15.0 HU; *P* = 0.03). The PMI also trended towards higher values in the proAE group (proAE group: PMI = 6.8  $\pm$  2.3 vs. staAE group: PMI = 5.6  $\pm$  1.3; *P* = 0.19).

No differences between the two groups regarding other parameters of body composition such as VAT (proAE group: 85.1  $\pm$  59.8 mm<sup>2</sup>; staAE group: 104.3  $\pm$  88.0 mm<sup>2</sup>; *P* = 0.53) and SAT (proAE group: 125.6  $\pm$  57.3 mm<sup>2</sup>; staAE group: 182.6  $\pm$  140 mm<sup>2</sup>; *P* = 0.19) were found. All results are compiled in *Figures 1* and *2*.

Multivariate logistic regression with aortic enlargement as dependent variant was performed for PMI and SMD, each combined with other independent variants including age, sex, BMI, beta blocker medication, and time interval between the two CT angiographies. Significant predictors of



**Figure 2** Box plots visualizing analysis of AI-based automated L3 body composition in Marfan patients: (A) muscle density (in HU), (B) PMI (in cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>), (C) SAT area, and (D) VAT area. AI, artificial intelligence; HU, Hounsfield unit; L3, third lumbar vertebra; PMI, psoas muscle index; SAT, subcutaneous adipose tissue; VAT, visceral adipose tissue. An asterisk (\*) indicates statistically significant results (*P*  $\leq$  0.05).

**Table 2** Results of multivariate logistic regression analysis for possible body composition predictors of aortic enlargement as dependent variable

Aortic enlargement	Coef.	SEM	t value	P value (95% conf interval)	Sig
<b>(A)</b>					
Sex	-2.119	1.572	-1.35	0.178	0.962
Age	-0.087	0.072	-1.21	0.226	0.054
BMI	-0.391	0.26	-1.50	0.133	0.118
Beta blockers	0.619	1.739	0.36	0.722	4.027
Time interval	0.004	0.003	1.08	0.279	0.01
PMI	1.766	0.861	2.05	0.04	3.455
Constant	1.219	5.062	0.24	0.81	11.14
<b>(B)</b>					
Sex	-0.231	1.135	-0.20	0.839	1.994
Age	-0.09	0.069	-1.30	0.194	0.046
BMI	0.179	0.155	1.15	0.25	0.483
Beta blockers	-1.173	1.37	-0.86	0.392	1.513
Time interval	0.001	0.002	0.27	0.784	0.005
SMD	0.133	0.067	1.99	0.046	0.264
Constant	-7.161	6.121	-1.17	0.242	4.835

(A) PMI significantly predicts progressive aortic enlargement in patients with Marfan syndrome, whereas other independent variables such as sex, age, BMI, medications including beta blockers, and time interval between the two CT scans analysed do not. (B) SMD significantly predicts progressive aortic enlargement in patients with Marfan syndrome, whereas other independent variables such as gender, age, BMI, medications including beta blockers, and time interval between the two CT scans do not.

BMI, body mass index; Coef., coefficient; Conf. interval, confidence interval; PMI, psoas muscle index; SEM, standard error of the mean; sig, significance; SMD, skeletal muscle density; time interval, time interval between the two computed tomography examinations analysed.

\* $P < .05$

progressive aortic enlargement were SMD ( $P = 0.05$ ) and PMI ( $P = 0.04$ ). The results are compiled in *Table 2*.

## Discussion

In this study, we analysed the body composition of patients with Marfan syndrome from a retrospective dataset of patients who underwent CT angiography of the aorta twice within 2 years. The cohort was divided into two groups: the proAE group with progressive aortic enlargement and the staAE group with stable aortic diameters. After excluding possible confounders such as time between the two examinations and patient characteristics like age, height, and sex, we compared the two groups regarding their body composition. Progressive aortic enlargement was associated with a significantly higher overall SMD in comparison with patients with stable diameters of the aortic sinus and ascending aorta. Additionally, SMD and PMI were found to significantly predict aortic enlargement in patients with Marfan syndrome.

According to the revised Ghent nosology for the Marfan syndrome, enlargement of the aortic root is a major criterion for establishing the diagnosis and is associated with a high risk for aortic dissection and hence cardiovascular mortality.<sup>2,4,21</sup> As a result of improved monitoring including follow-up imaging and improved surgical and interventional repair techniques available today, patients with Marfan syndrome have near-normal life expectancy if treated in experienced and specialized centres.<sup>22,23</sup> Patients with progression of aortic enlargement are at risk, and aortic repair is usually recommended.<sup>24,25</sup>

Segmentation of a single-slice axial CT image at the L3 level is an established reference method for body composition analysis and has shown to be a useful indicator for prognosis and risk stratification in several diseases, particularly cardiovascular and malignant conditions.<sup>26–28</sup> Both sarcopenia and sarcopenic obesity are risk factors in cardiovascular disease but are also associated with unfavourable outcomes in malignancies and with prolonged postoperative recovery.<sup>29–32</sup> However, the influence of body composition in Marfan syndrome has not been evaluated before.

Skeletal muscle density is influenced by an individual's activity level and correlates with physical fitness.<sup>33,34</sup> In general, patients with Marfan syndrome and relevant enlargement of the aorta are advised to avoid strenuous activity, especially contact sports and isometric exercises like weightlifting and push-ups, as acute dissection and progressive aortic enlargement of the great vessels are feared complications.<sup>35</sup> In our study, patients with progressive aortic enlargement had a significantly higher SMD, which indicates a higher level of physical activity and fitness. While the PMI also trended to be higher in these patients, the difference did not reach statistical significance in our small study population. Our results are further corroborated by a multivariate regression analysis identifying SMD and PMI—two parameters of body composition representing muscle tissue—as significant predictors of aortic enlargement.

Analysis of body composition at L3 allows objective assessment of physical activity in patients examined by CT imaging.<sup>36,37</sup> We are the first to show that AI-based automated quantification and qualification of L3 body composition in patients with Marfan syndrome who underwent

CT angiography for follow-up or pre-operative evaluation is feasible and may improve risk stratification regarding further lifestyle and treatment recommendations.

As CT angiography of the entire aorta is routinely performed and recommended for the monitoring of patients with Marfan syndrome, extraction of possible predictors of progressive aortic enlargement might also be relevant for follow-up imaging: patients with lower SMD and lower PMI might have a lower risk of progressive aortic enlargement, and therefore, a more conservative approach and less frequent follow-up CT angiographies might be justified. Longer intervals between CT angiographies are desirable to reduce radiation exposure in this group of often young patients.<sup>38</sup> Moreover, morbidity related to side effects of contrast media, such as allergic reactions and kidney failure, may be reduced.<sup>39</sup>

## Limitations

Our study is limited by the use of a retrospective dataset and the relatively small cohort. As many patients with Marfan syndrome undergo aortic repair at an early age, there might have been a selection bias towards patients with less severe disease. Finally, muscle density on CT primarily reflects muscle structure and physical fitness but may be influenced by the amount of contrast medium uptake.

## References

- Judge DP, Dietz HC. Marfan's syndrome. *Lancet (London, England)* 2005;**366**:1965–1976.
- Cook JR, Carta L, Galatioto J, Ramirez F. Cardiovascular manifestations in Marfan syndrome and related diseases; multiple genes causing similar phenotypes. *Clin Genet* 2015;**87**:11–20.
- Akhurst RJ. TGF $\beta$  signaling in health and disease. *Nat Genet* 2004;**36**:790–792.
- Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, Callewaert BL, De Backer J, Devereux RB, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet* 2010;**47**:476–485.
- Nienaber CA, Von Kodolitsch Y. Therapeutic management of patients with Marfan syndrome: focus on cardiovascular involvement. *Cardiol Rev* 1999;**7**:332–341.
- Pyeritz RE. Marfan syndrome: improved clinical history results in expanded natural history. *Genet Med* 2019;**21**:1683–1690.
- Baumgartner H, De Backer J, Babu-Narayan SV, Budts W, Chessa M, Diller GP, et al. 2020 ESC guidelines for the management of adult congenital heart disease. *Eur Heart J* 2020;**42**:563A645.
- Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, Bersin RM, Carr VF, Casey DE Jr, et al. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM guidelines for the diagnosis and management of patients with thoracic aortic disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine. *Circulation* 2010;**121**:e266–e369.
- Finkbohner R, Johnston D, Crawford ES, Coselli J, Milewicz DM. Marfan syndrome: long-term survival and complications after aortic aneurysm repair. *Circulation* 1995;**91**:728–733.
- Mokashi SA, Svensson LG. Guidelines for the management of thoracic aortic disease in 2017. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2019;**67**:59–65.
- Chu LC, Johnson PT, Dietz HC, Fishman EK. CT angiographic evaluation of genetic vascular disease: role in detection, staging, and management of complex vascular pathologic conditions. *AJR Am J Roentgenol* 2014;**202**:1120–1129.
- Bons LR, Duijnhouwer AL, Boccacini S, van den Hoven AT, van der Vlugt MJ, Chelu RG, et al. Intermodality variation of aortic dimensions: how, where and when to measure the ascending aorta. *Int J Cardiol* 2019;**276**:230–235.
- Meester JAN, Verstraeten A, Schepers D, Alaerts M, Van Laer L, Loeys BL. Differences in manifestations of Marfan syndrome, Ehlers–Danlos syndrome, and Loeys–Dietz syndrome. *Ann Cardiothorac Surg* 2017;**6**:582–594.
- Jones KB, Sponseller PD, Erkula G, Sakai L, Ramirez F, Dietz HC 3rd, et al. Symposium

## Conclusion

Artificial intelligence-based analysis of L3 body composition is feasible in Marfan patients and easily available from CT angiography. SMD and PMI are indicators of physical activity and training. An increase in these parameters during follow-up of Marfan syndrome significantly predicts the progression of aortic enlargement. Using body composition as a predictor of progressive aortic enlargement may contribute information to risk stratification regarding follow-up intervals and the need for surgical or interventional aortic repair.

## Acknowledgements

The authors of this manuscript certify that they comply with the ethical guidelines for authorship and publishing in the *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*.<sup>40</sup>

## Conflict of interest

Uli Fehrenbach reports honoraria and travel expenses for scientific meetings (outside of submitted work) from Bayer, Siemens, and General Electrics. Nick Lasse Beetz, Christoph Maier, Seyd Shnayien, Tobias Daniel Trippel, Petra Gehle, and Dominik Geisel declare that they have no conflict of interest.

- on the musculoskeletal aspects of Marfan syndrome: meeting report and state of the science. *J Orthop Res* 2007;**25**:413–422.
15. von Kodolitsch Y, Demolder A, Girdauskas E, Kaemmerer H, Kornhuber K, Muino Mosquera L, et al. Features of Marfan syndrome not listed in the Ghent nosology—the dark side of the disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2019;**17**:883–915.
  16. Canoy D, Boekholdt SM, Wareham N, Luben R, Welch A, Bingham S, et al. Body fat distribution and risk of coronary heart disease in men and women in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition in Norfolk cohort: a population-based prospective study. *Circulation* 2007;**116**:2933–2943.
  17. Kofler M, Reinstadler SJ, Mayr A, Stastny L, Reindl M, Dumfarth J, et al. Prognostic implications of psoas muscle area in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2019;**55**:210–216.
  18. Gibson DJ, Burden ST, Strauss BJ, Todd C, Lal S. The role of computed tomography in evaluating body composition and the influence of reduced muscle mass on clinical outcome in abdominal malignancy: a systematic review. *Eur J Clin Nutr* 2015;**69**:1079–1086.
  19. Faron A, Sprinkart AM, Kuetting DLR, Feisst A, Isaak A, Endler C, et al. Body composition analysis using CT and MRI: intra-individual intermodal comparison of muscle mass and myosteatosis. *Sci Rep* 2020;**10**:11765.
  20. Wang B, Torriani M. Artificial intelligence in the evaluation of body composition. *Semin Musculoskelet Radiol* 2020;**24**:30–37.
  21. Desai MY, Kalahasti V, Hutt Centeno E, Chen K, Alashi A, Rivas CG, et al. Adult patients with Marfan syndrome and ascending aortic surgery. *J Am Coll Cardiol* 2019;**73**:733–734.
  22. Conway AM, Qato K, Anand G, Mondry L, Giangola G, Carroccio A. Endovascular abdominal aortic aneurysm repair in patients with Marfan syndrome. *Vascular* 2020;**28**:48–52.
  23. Gott VL, Laschinger JC, Cameron DE, Dietz HC, Greene PS, Gillinov AM, et al. The Marfan syndrome and the cardiovascular surgeon. *Eur J Cardiothorac Surg* 1996;**10**:149–158.
  24. Jondeau G, Detaint D, Tubach F, Arnoult F, Milleron O, Raoux F, et al. Aortic event rate in the Marfan population: a cohort study. *Circulation* 2012;**125**:226–232.
  25. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, Bossone E, Bartolomeo RD, Eggebrecht H, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2014;**35**:2873–2926.
  26. Cespedes Feliciano EM, Popuri K, Cobzas D, Baracos VE, Beg MF, Khan AD, et al. Evaluation of automated computed tomography segmentation to assess body composition and mortality associations in cancer patients. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2020;**11**:1258–1269.
  27. Institute of Medicine Committee on Military Nutrition Research. In Carlson-Newberry SJ, Costello RB, eds. *Emerging Technologies for Nutrition Research: Potential for Assessing Military Performance Capability*. Washington (DC): National Academies Press (US). Copyright 1997 by the National Academy of Sciences. All rights reserved; 1997.
  28. Scherbakov N, Pietrock C, Sandek A, Ebner N, Valentova M, Springer J, et al. Body weight changes and incidence of cachexia after stroke. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2019;**10**:611–620.
  29. Ratnayake CB, Loveday BP, Shrikhande SV, Windsor JA, Pandanaboyana S. Impact of preoperative sarcopenia on postoperative outcomes following pancreatic resection: a systematic review and meta-analysis. *Pancreatology* 2018;**18**:996–1004.
  30. Britton KA, Massaro JM, Murabito JM, Kreger BE, Hoffmann U, Fox CS. Body fat distribution, incident cardiovascular disease, cancer, and all-cause mortality. *J Am Coll Cardiol* 2013;**62**:921–925.
  31. Williams GR, Muss HB, Shachar SS. Cachexia in patients with cancer. *Lancet Oncol* 2016;**17**:e220.
  32. Weerink LBM, van der Hoorn A, van Leeuwen BL, de Bock GH. Low skeletal muscle mass and postoperative morbidity in surgical oncology: a systematic review and meta-analysis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2020;**11**:636–649.
  33. Hsu KJ, Liao CD, Tsai MW, Chen CN. Effects of exercise and nutritional intervention on body composition, metabolic health, and physical performance in adults with sarcopenic obesity: a meta-analysis. *Nutrients* 2019;**11**:2163.
  34. Evans WJ, Morley JE, Argiles J, Bales C, Baracos V, Guttridge D, et al. Cachexia: a new definition. *Clin Nutr* 2008;**27**:793–799.
  35. Maron BJ, Chaitman BR, Ackerman MJ, Bayés de Luna A, Corrado D, Crosson JE, et al. Recommendations for physical activity and recreational sports participation for young patients with genetic cardiovascular diseases. *Circulation* 2004;**109**:2807–2816.
  36. Mourtzakis M, Prado CM, Lieffers JR, Reiman T, McCargar LJ, Baracos VE. A practical and precise approach to quantification of body composition in cancer patients using computed tomography images acquired during routine care. *Appl Physiol Nutr Metab* 2008;**33**:997–1006.
  37. Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol* 2011;**12**:489–495.
  38. Vaiserman A, Koliada A, Zabuga O, Socol Y. Health impacts of low-dose ionizing radiation: current scientific debates and regulatory issues. *Dose Response* 2018;**16**:1559325818796331.
  39. Lightfoot CB, Abraham RJ, Mammen T, Abdolell M, Kapur S, Abraham RJ. Survey of radiologists' knowledge regarding the management of severe contrast material-induced allergic reactions. *Radiology* 2009;**251**:691–696.
  40. von Haehling S, Morley JE, Coats AJS, Anker SD. Ethical guidelines for publishing in the *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*: update 2019. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2019;**10**:1143–1145.



#### 4.4 Auswirkungen der auf Künstlichen Intelligenz-basierten Analyse der Körperzusammensetzung auf das Nierentransplantat- und Patientenüberleben im „Eurotransplant Senior Program“

**Nick Lasse Beetz**, Dominik Geisel, Seyd Shnayien, Timo Auer, Brigitta Globke, Robert Öllinger, Tobias Trippel, Thomas Schachtner, Uli Fehrenbach. *Effects of Artificial Intelligence-Derived Body Composition on Kidney Graft and Patient Survival in the Eurotransplant Senior Program*. Biomedicines, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines10030554>.

In einem weiteren Kollektiv von älteren Empfängern von Nierentransplantaten wurde der Einfluss der KI-basierten Körperzusammensetzung auf das Überleben von Empfängern und Transplantat geprüft. Die hohe klinische Relevanz dieser Studie ergibt sich auch aus der geringen Organverfügbarkeit, wie im Folgenden dargelegt:

„Das „Eurotransplant Senior Program“ (ESP) weist älteren Kandidaten und Kandidatinnen für eine Transplantation Nieren von älteren Organspendern und Organspenderinnen zu. Das Ziel dieser retrospektiven Studie ist es, den Einfluss der CT-Körperzusammensetzung unter Verwendung von KI-basierter Gewebesegmentierung zu untersuchen, um das Überleben von Empfängern und Transplantaten besser vorherzusagen. Bei 42 Empfängern eines Nierentransplantats wurde die Körperzusammensetzung auf Höhe des dritten Lendenwirbels analysiert. Es wurden Cox-Regressionsanalysen des 1-Jahres-, 3-Jahres- und 5-Jahres-Patientenüberleben sowie des zensierten 1-Jahres-, 3-Jahres- und 5-Jahres-Transplantatüberlebens und des unzensierten (= nicht zensiert für Tod) 1-Jahres-, 3-Jahres- und 5-Jahres-Transplantatüberlebens durchgeführt. Zunächst dienten BMI, PMI, Skelettmuskel-Index (SMI), VAT und SAT als unabhängige Variablen. In einer weiteren Analyse dienten die Grenzwerte für Sarkopenie und Adipositas als unabhängige Variablen. Das unzensierte und zensierte 1-Jahres-Transplantatüberleben wurden durch einen reduzierten PMI ( $p = 0,02$  bzw.  $p = 0,03$ ) und einen reduzierten SMI ( $p = 0,01$  bzw.  $p = 0,03$ ) beeinflusst. Das unzensierte 3-Jahres-Transplantatüberleben wurde durch ein erhöhtes VAT negativ beeinflusst ( $p = 0,04$ ), während das zensierte 3-Jahres-Transplantatüberleben durch einen reduzierten SMI negativ beeinflusst wurde ( $p = 0,05$ ). Darüber hinaus beeinflusste die Sarkopenie negativ das unzensierte 1-Jahres-Überleben nach Nierentransplantation ( $p = 0,05$ ), wogegen Adipositas das unzensierte 3-Jahres- und 5-Jahres-Transplantatüberleben negativ beeinflusste. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die KI-basierte Analyse der Körperzusammensetzung

bei der Vorhersage des Kurzzeit- und Langzeitüberlebens von Nierentransplantaten im Rahmen des ESP hilfreich sein kann. Dagegen scheint das Patientenüberleben der älteren Empfänger von Nierentransplantaten durch die individuelle Körperzusammensetzung nicht signifikant beeinflusst zu sein.“

(Übersetzung des in englischer Sprache verfassten Abstracts durch den Autor).



## Article

# Effects of Artificial Intelligence-Derived Body Composition on Kidney Graft and Patient Survival in the Eurotransplant Senior Program

Nick Lasse Beetz <sup>1,2,\*</sup>, Dominik Geisel <sup>1</sup>, Seyd Shnayien <sup>1</sup>, Timo Alexander Auer <sup>1,3</sup>, Brigitta Globke <sup>3,4</sup>, Robert Öllinger <sup>4</sup>, Tobias Daniel Trippel <sup>2,5</sup>, Thomas Schachtner <sup>6,†</sup> and Uli Fehrenbach <sup>1,†</sup>

- <sup>1</sup> Department of Radiology, Charité—Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, 13353 Berlin, Germany; dominik.geisel@charite.de (D.G.); sey.d.shnayien@charite.de (S.S.); timo-alexander.auer@charite.de (T.A.A.); uli.fehrenbach@charite.de (U.F.)
  - <sup>2</sup> DZHK (German Center for Cardiovascular Research), 10785 Berlin, Germany; tobias\_daniel.trippel@charite.de
  - <sup>3</sup> Berlin Institute of Health, 10178 Berlin, Germany; brigitta.globke@charite.de
  - <sup>4</sup> Department of Surgery, Charité—Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, 13353 Berlin, Germany; robert.oellinger@charite.de
  - <sup>5</sup> Department of Internal Medicine—Cardiology, Charité—Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, 10117 Berlin, Germany
  - <sup>6</sup> Division of Nephrology, University Hospital Zurich, 8091 Zürich, Switzerland; thomas.schachtner@usz.ch
- \* Correspondence: nick-lasse.beetz@charite.de; Tel.: +49-30-45-065-7278  
† These authors contributed equally to this work.



**Citation:** Beetz, N.L.; Geisel, D.; Shnayien, S.; Auer, T.A.; Globke, B.; Öllinger, R.; Trippel, T.D.; Schachtner, T.; Fehrenbach, U. Effects of Artificial Intelligence-Derived Body Composition on Kidney Graft and Patient Survival in the Eurotransplant Senior Program. *Biomedicines* **2022**, *10*, 554. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10030554>

Academic Editors: Yu-Te Wu and Wan-Yuo Guo

Received: 21 January 2022

Accepted: 24 February 2022

Published: 26 February 2022

**Publisher's Note:** MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



**Copyright:** © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

**Abstract:** The Eurotransplant Senior Program allocates kidneys to elderly transplant patients. The aim of this retrospective study is to investigate the use of computed tomography (CT) body composition using artificial intelligence (AI)-based tissue segmentation to predict patient and kidney transplant survival. Body composition at the third lumbar vertebra level was analyzed in 42 kidney transplant recipients. Cox regression analysis of 1-year, 3-year and 5-year patient survival, 1-year, 3-year and 5-year censored kidney transplant survival, and 1-year, 3-year and 5-year uncensored kidney transplant survival was performed. First, the body mass index (BMI), psoas muscle index (PMI), skeletal muscle index (SMI), visceral adipose tissue (VAT), and subcutaneous adipose tissue (SAT) served as independent variates. Second, the cut-off values for sarcopenia and obesity served as independent variates. The 1-year uncensored and censored kidney transplant survival was influenced by reduced PMI ( $p = 0.02$  and  $p = 0.03$ , respectively) and reduced SMI ( $p = 0.01$  and  $p = 0.03$ , respectively); 3-year uncensored kidney transplant survival was influenced by increased VAT ( $p = 0.04$ ); and 3-year censored kidney transplant survival was influenced by reduced SMI ( $p = 0.05$ ). Additionally, sarcopenia influenced 1-year uncensored kidney transplant survival ( $p = 0.05$ ), whereas obesity influenced 3-year and 5-year uncensored kidney transplant survival. In summary, AI-based body composition analysis may aid in predicting short- and long-term kidney transplant survival.

**Keywords:** kidney transplant; transplantation; Eurotransplant Senior Program (ESP); body composition; computed tomography (CT); artificial intelligence (AI)

## 1. Introduction

In an aging society, frailty is one of the largest challenges facing healthcare as patients who suffer from sarcopenia, cachexia, and obesity are at risk for prolonged hospitalization, perioperative complications, and poorer overall survival [1,2]. Therefore, appropriate identification of these patients at risk is desirable. Unlike the body mass index (BMI), artificial intelligence (AI)-based analysis of body composition can differentiate the relative proportions of various tissues using muscle and adipose tissue parameters including the skeletal muscle index (SMI), psoas muscle index (PMI), visceral adipose tissue (VAT), and

subcutaneous adipose tissue (SAT) [3]. Additionally, body composition analysis can be used to detect sarcopenia, which is defined as the presence of low muscle mass using sex specific cut-off values, and sarcopenic obesity, which is defined as the combined presence of both sarcopenia and obesity [4]. The metabolic information derived from this kind of individual body composition analysis can identify frail patients (e.g., patients with sarcopenic obesity who have a normal BMI with reduced muscle mass and severe obesity) [5].

Kidney transplant recipients aged 65 years and older with end-stage renal disease benefit from being allocated a transplant kidney in the Eurotransplant Senior Program (ESP) by having a better survival rate and quality of life compared with that from hemodialysis treatment [6,7]. Despite the survival benefit, kidney transplant recipients still have a high mortality rate compared with that of the general population [8]. Organ shortage and perioperative morbidity necessitate the careful workup of potential kidney transplant recipients to ensure an optimal outcome. Aside from cardiovascular disease, arterial hypertension, and diabetes mellitus, preoperative frailty has been shown to be associated with a higher risk of death and delayed graft function [9,10]. Additionally, surgical complications and delayed graft function are more common in obese patients [11,12].

Especially in older and diabetic patients, a computed tomography (CT) scan of the abdomen and pelvis is routinely performed to detect iliac calcification as peripheral vascular disease increases the risk of transplant ischemia [13]. In general, the information gained from the CT is only used to plan optimal graft positioning [14]. However, these imaging studies could easily be used for additional preoperative analysis of body composition as well [15]. CT body composition parameters have been identified as outcome predictors in many cardiovascular and oncological diseases. For example, body composition has been reported to predict life-threatening progression of aortic enlargement in Marfan syndrome or severe complications, prolonged hospitalization, and overall survival in esophageal cancer [16,17]. Moreover, abdominal obesity has been found to predict coronary heart disease, and the PMI seems to predict outcomes in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation [18,19].

The hypothesis of this study is that AI-based body composition parameters may influence 1-year, 3-year and 5-year patient survival, 1-year, 3-year and 5-year censored kidney transplant survival, and 1-year, 3-year and 5-year uncensored kidney transplant survival in elderly kidney transplant recipients from the ESP. As initial evaluation of older candidates for kidney transplant routinely includes CT examinations of the abdomen and pelvis, we used the CT data for a retrospective AI-based analysis of individual body compositions to identify possible imaging predictors and imaging risk factors for patient and transplant survival.

## 2. Materials and Methods

### 2.1. Study Design

In this single-center study, we analyzed body composition in a retrospective dataset of kidney transplant recipients from the ESP who had undergone a CT scan of the abdomen and pelvis for initial evaluation before transplantation. The study was approved by the institutional review board and performed in compliance with the Declaration of Helsinki.

### 2.2. Patient Population and Characteristics

Kidney transplant recipients from the ESP aged 65 years and older were included in this study if they had undergone CT of the lower abdomen and pelvis for initial evaluation. They were referred for CT from the Department of Surgery or the Department of Nephrology. All patients included underwent solitary kidney transplantation at our university transplant center between 2011 and 2016. Exclusion criteria were patients without CT scans prior to surgery and aged <65 years. Additionally, patients were excluded if their CT images did not include the third lumbar vertebra.

### 2.3. Baseline Data

Two patients had to be excluded because the CT scan of their lower abdomen and pelvis did not include the third lumbar vertebra. A total of 42 patients with a mean age of  $69 \pm 4$  years at the time of transplantation (range: 65 to 80 years) were included in this study: 13 women and 29 men. The mean weight was  $78 \pm 14$  kg, and mean height was  $171 \pm 8$  cm. BMI was calculated using the following formula:  $BMI = \text{weight}/\text{height}^2$  ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ): mean BMI was  $27 \pm 7$ .

Almost all patients received basiliximab for induction and Tac/MMF/MP for maintenance of immunosuppression. One patient received rATG for induction and another patient received CyA/everolimus/MP for permanent immunosuppression. Further clinical characteristics of kidney transplant recipients and donor organs are compiled in Table 1.

**Table 1.** Clinical characteristics of kidney transplant recipients. HLA = human leukocyte antigen. IL-2 = interleukin 2. IS = immunosuppression. KDRI = kidney donor risk index. KDPI = kidney donor profile index. PKD = polycystic kidney disease. \* Median  $\pm$  standard deviation.

	Total (n = 42)
Recipient Characteristics	
Recipient age, years *	69 $\pm$ 4
Renal disease, n (%)	
Diabetic	10 (24%)
Hypertensive	4 (10%)
PKD	5 (12%)
Glomerular disease	9 (21%)
Others/Unknown	14 (33%)
Recipient, female sex, n (%)	17 (40%)
Deceased donation, n (%)	42 (100%)
Living donation, n (%)	0 (0%)
Cold ischemia time, minutes *	581 (241–1076)
Immunosuppression	
Induction IS, n (%)	
IL-2 receptor blockade	41 (98%)
Lymphocyte depletion	1 (2%)
Maintenance IS, n (%)	
MMF/MPA	42 (100%)
Tacrolimus	41 (98%)
Ciclosporine	1 (2%)
Azathioprin	1 (2%)
Total HLA Mismatches *	3.6 (0–6)
Donor Characteristics	
Donor age, years	69 $\pm$ 5
Donor, female sex, n (%)	31 (74%)
KDPI (%)	97 $\pm$ 3
KDRI	2 $\pm$ 0.4

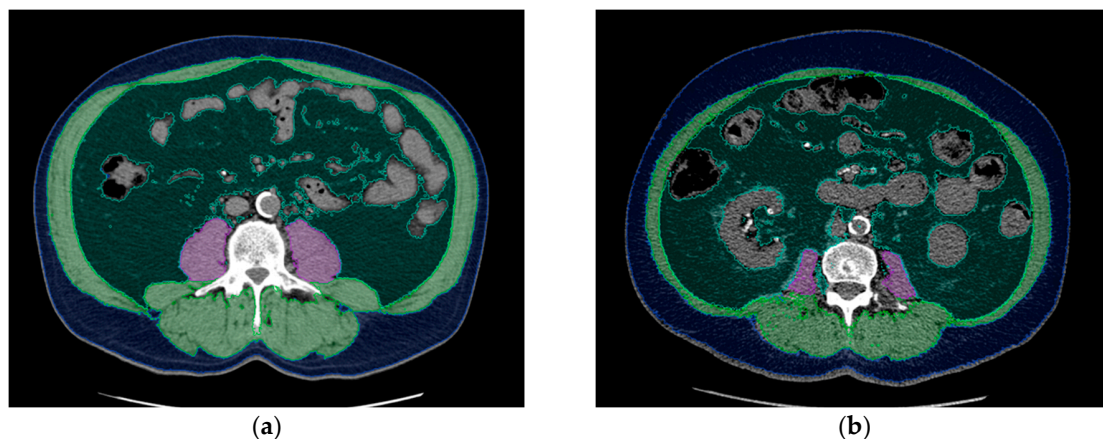
### 2.4. Data Collection, Follow-Up, and Endpoints

All data were retrieved from the patient records and clinical database. Thirty-one kidney transplant recipients attended aftercare at our university transplant center at 3-month intervals, and 11 kidney transplant recipients were followed up by local nephrologists or general practitioners. Follow-up rates at 1 year, 3 years, and 5 years after transplantation were 100%. Endpoints were defined as 1-year, 3-year, and 5-year patient survival and

1-year, 3-year, and 5-year censored transplant survival and uncensored (= not censored for death) transplant survival.

### 2.5. Body Composition Analysis

Available CT datasets acquired at the Department of Radiology and at external locations were used for analysis of body composition. Image segmentation was performed with an AI-based automated software tool using a convolutional neural network, U-net (Visage version 7.1, Visage Imaging GmbH, Berlin, Germany). The network consists of nine blocks: four down-sampling blocks, four up-sampling blocks, and one in between. The training data consisted of 200 axial CT images of the L3 level, and augmentation was applied during training to improve generalization of the network. Psoas muscle, skeletal muscle, visceral adipose tissue, and subcutaneous adipose tissue were automatically separated and coded with different colors. Automatic segmentation was checked by an experienced radiologist. In few cases, AI-based image segmentation was manually corrected, for example, when hypodense stool in the intestine was misinterpreted as body fat. The software automatically calculated the area in square centimeters ( $\text{cm}^2$ ) and density in Hounsfield units of each segmented tissue class. Areas of skeletal muscle, visceral adipose tissue (VAT), and subcutaneous adipose tissue (SAT) at L3 were derived for body composition analysis. The psoas muscle index (PMI) was calculated using the following formula: psoas muscle area ( $\text{cm}^2$ )/body surface area ( $\text{m}^2$ ). The skeletal muscle index (SMI) was calculated using the following formula: skeletal muscle area ( $\text{cm}^2$ )/body surface area ( $\text{m}^2$ ). Examples of AI-based automated analysis of body composition are shown in Figure 1.



**Figure 1.** Examples of AI-based analysis of body composition: (a) 65-year-old male kidney transplant recipient with a BMI of 27.7, PMI of 9.8, and SMI of 67.6. (b) 65-year-old male kidney transplant recipient with a BMI of 27.8, PMI of 3.9, and SMI of 44.4. Even though both patients are the same age and have almost the same BMI, their body composition parameters are considerably different. Each segmented tissue is coded with a different color: psoas muscle = purple, skeletal muscle (except psoas muscle) = green, visceral fat = dark green, blue = subcutaneous fat. Tissue density and area were automatically calculated using Visage version 7.1.

### 2.6. Induction and Maintenance Immunosuppression

The choice of induction therapy was based on immunologic risk. Kidney transplant recipients with a low immunologic risk received an interleukin-2 receptor blockade with basiliximab, and recipients with a high immunologic risk received lymphocyte-depleting induction with rATG. Primary immunosuppression consisted of a triple-drug combination of a calcineurin inhibitor (CNI), tacrolimus or cyclosporine, antimetabolite (mycophenolate mofetil (MMF), mycophenolic acid (MPA) or azathioprine), and steroids. Steroid treatment was tapered over 8 weeks to a dose of 4 mg methylprednisolone/day.

### 2.7. Statistical Analysis

For analysis of 1-year, 3-year, and 5-year patient survival and kidney transplant survival, multivariate Cox regression was performed, and  $p \leq 0.05$  was considered to indicate a significant difference. Kaplan–Meier curves were plotted for 3-year and 5-year uncensored kidney transplant survival and log-rank testing was performed. All data analyses were performed using IBM SPSS Statistics version 27 (International Business Machines Corporation, IBM, Armonk, NY, USA).

For each outcome endpoint, including 1-year, 3-year, and 5-year patient survival and 1-year, 3-year, and 5-year censored transplant survival and 1-year, 3-year, and 5-year uncensored transplant survival, the dependent variant was defined as death of the patient or kidney transplant. First, BMI and the AI-derived body composition parameters PMI, SMI, VAT, and SAT served as independent variants. Second, cut-offs for sarcopenia, defined as  $\text{SMI} \leq 38.5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  in women and  $\text{SMI} \leq 52.4 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  in men, and obesity ( $\text{BMI} \geq 30$ ), were used as independent variates. Age as a possible confounder was excluded. Sex was included by defining specific cut-offs for men and women [20].

## 3. Results

### 3.1. AI-Based Body Composition Parameters and Cut-Offs

All AI-based body composition parameters were derived at the third lumbar vertebra level. The mean PMI was  $5.4 \pm 1.9 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ , and the mean SMI was  $42.0 \pm 7.6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ . The mean VAT was  $203.0 \pm 123.3 \text{ mm}^2$ , and SAT  $204.7 \pm 91.2 \text{ mm}^2$ . Thirteen patients (31%) had sarcopenia, 11 patients (26%) had obesity, and 5 patients (12%) had sarcopenic obesity. All results are compiled in Table 2.

**Table 2.** Patient body composition parameters: BMI = body mass index. PMI = psoas muscle index. SMI = skeletal muscle index. VAT = visceral adipose tissue. SAT = subcutaneous adipose tissue.

Body Composition Parameter	Value ( $\pm$ Standard Deviation)
BMI	$27 \pm 7$
PMI ( $\text{cm}^2/\text{m}^2$ )	$5.4 \pm 1.9$
SMI ( $\text{cm}^2/\text{m}^2$ )	$42.0 \pm 7.6$
VAT ( $\text{mm}^2$ )	$203.0 \pm 123.3$
SAT ( $\text{mm}^2$ )	$204.7 \pm 91.2$
Sarcopenia	31%
Obesity	26%
Sarcopenic obesity	12%

### 3.2. Cox Regression Analysis with BMI and AI-Derived Body Composition Parameters as Independent Variates

One-year, 3-year, and 5-year patient survival was not predicted by BMI or any AI-derived body composition parameter including PMI, SMI, VAT and SAT. All results are compiled in Table 3.

One-year censored kidney transplant survival was significantly predicted by a reduced PMI ( $p = 0.03$ ) and reduced SMI ( $p = 0.03$ ); 3-year censored kidney transplant survival was significantly predicted by a reduced SMI ( $p = 0.05$ ); but 5-year censored kidney transplant survival was not predicted by BMI or any AI-derived body composition parameter. All results are compiled in Table 4.

One-year uncensored kidney transplant survival was significantly predicted by a reduced PMI ( $p = 0.02$ ) and reduced SMI ( $p = 0.01$ ). In contrast, 3-year uncensored kidney transplant survival was significantly predicted by increased VAT ( $p = 0.04$ ), while 5-year uncensored kidney transplant survival was not predicted by BMI or any AI-derived body composition parameter. All results are compiled in Table 5.

**Table 3.** Cox regression analysis of 1-year, 3-year and 5-year patient survival with the variates BMI and AI-derived body composition parameters PMI, SMI, VAT and SAT. AI = artificial intelligence, BMI = body mass index, CI = confidence interval, PMI = psoas muscle index, SMI = skeletal muscle index, SAT = subcutaneous adipose tissue, VAT = visceral adipose tissue.

Variate	1-Year Patient Survival		3-Year Patient Survival		5-Year Patient Survival	
	p-Value	Odds Ratio (CI)	p-Value	Odds Ratio (CI)	p-Value	Odds Ratio (CI)
BMI	0.44	1.03 (0.95–1.12)	0.63	1.03 (0.92–1.14)	0.28	1.05 (0.96–1.15)
PMI	0.64	1.09 (0.76–1.57)	0.49	1.16 (0.76–1.75)	0.40	1.17 (0.81–1.67)
SMI	0.94	1.00 (0.91–1.11)	0.93	0.99 (0.89–1.11)	0.97	1.00 (0.91–1.11)
VAT	1.00	1.00 (0.99–1.01)	0.46	1.00 (0.99–1.01)	0.70	1.00 (0.99–1.01)
SAT	0.91	1.00 (0.99–1.01)	0.63	1.00 (0.99–1.01)	0.99	1.00 (0.99–1.01)

**Table 4.** Cox regression analysis of 1-year, 3-year and 5-year censored kidney transplant survival with the variates BMI and AI-derived body composition parameters PMI, SMI, VAT, and SAT. AI = artificial intelligence, BMI = body mass index, CI = confidence interval, PMI = psoas muscle index, SMI = skeletal muscle index, SAT = subcutaneous adipose tissue, VAT = visceral adipose tissue.

Variate	1-Year Censored Kidney Transplant Survival		3-Year Censored Kidney Transplant Survival		5-Year Censored Kidney Transplant Survival	
	p-Value	Odds Ratio (CI)	p-Value	Odds Ratio (CI)	p-Value	Odds Ratio (CI)
BMI	0.90	1.02 (0.79–1.31)	0.37	1.07 (0.93–1.23)	0.07	1.11 (0.99–1.26)
PMI	0.03	0.25 (0.07–0.89)	0.23	0.62 (0.35–1.29)	0.36	0.79 (0.47–1.31)
SMI	0.03	0.55 (0.35–0.75)	0.05	0.75 (0.50–1.00)	0.06	0.82 (0.65–1.00)
VAT	0.13	0.98 (0.96–1.01)	0.07	1.01 (1.00–1.02)	0.06	0.99 (0.98–1.00)
SAT	0.21	1.01 (0.99–1.03)	0.16	1.00 (1.00–1.01)	0.24	1.01 (1.00–1.01)

**Table 5.** Cox regression analysis of 1-year, 3-year and 5-year uncensored kidney transplant survival with the variates BMI and AI-derived body composition parameters PMI, SMI, VAT and SAT. AI = artificial intelligence, BMI = body mass index, CI = confidence interval, PMI = psoas muscle index, SMI = skeletal muscle index, SAT = subcutaneous adipose tissue, VAT = visceral adipose tissue.

Variate	1-Year Uncensored Kidney Transplant Survival		3-Year Uncensored Kidney Transplant Survival		5-Year Uncensored Kidney Transplant Survival	
	p-Value	Odds Ratio (CI)	p-Value	Odds Ratio (CI)	p-Value	Odds Ratio (CI)
BMI	0.31	1.09 (0.79–1.31)	0.21	1.07 (0.96–1.19)	0.60	1.09 (1.00–1.18)
PMI	0.02	0.26 (0.08–0.84)	0.23	0.76 (0.49–1.19)	0.32	0.83 (0.58–1.20)
SMI	0.01	0.69 (0.46–0.92)	0.06	0.99 (0.98–1.00)	0.08	0.99 (0.99–1.00)
VAT	0.14	0.99 (0.98–1.00)	0.04	1.13 (0.99–1.29)	0.06	0.90 (0.80–1.00)
SAT	0.45	1.00 (0.99–1.02)	0.20	1.00 (1.00–1.01)	0.68	1.00 (0.99–1.01)

3.3. Cox Regression Analysis with Sarcopenia and Obesity as Cut-Off Independent Variates

Cut-off values for sarcopenia and obesity did not influence 1-year, 3-year or 5-year patient survival. The results are compiled in Table 6.



**Table 6.** Cox regression analysis of 1-year, 3-year and 5-year patient survival with cutoff values for sarcopenia and obesity. CI = confidence interval.

Variate	1-Year Patient Survival		3-Year Patient Survival		5-Year Patient Survival	
	<i>p</i> -Value	Odds Ratio (CI)	<i>p</i> -Value	Odds Ratio (CI)	<i>p</i> -Value	Odds Ratio (CI)
Sarcopenia	0.10	1.14 (1.01–2.48)	0.76	1.82 (1.24–3.86)	0.68	1.79 (1.26–2.40)
Obesity	0.42	2.19 (0.33–14.7)	0.24	2.12 (0.61–7.39)	0.12	2.39 (0.79–7.23)

Cut-off values for sarcopenia and obesity did not influence 1-year, 3-year or 5-year censored kidney transplant survival. The results are compiled in Table 7.

**Table 7.** Cox regression analysis of 1-year, 3-year and 5-year censored kidney transplant survival with cutoff values for sarcopenia and obesity. CI = confidence interval.

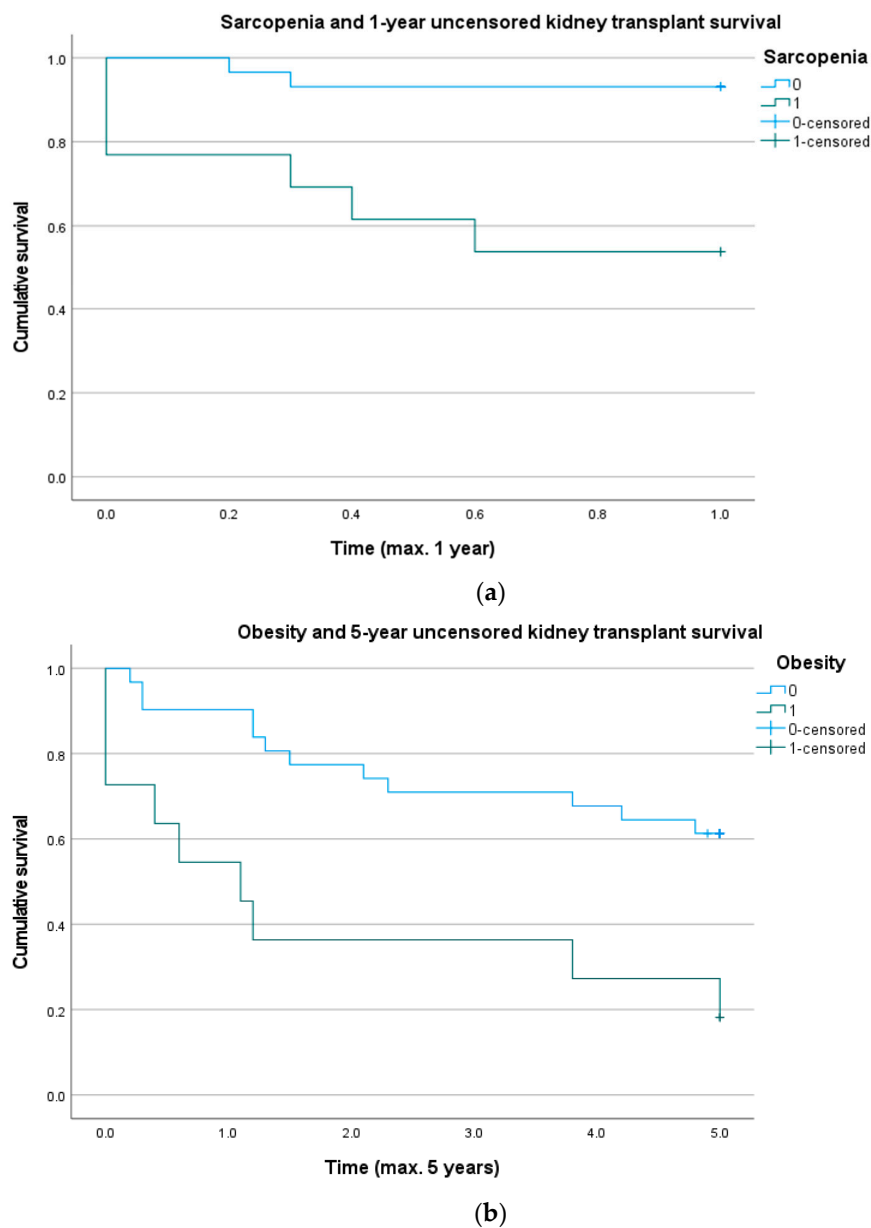
Variate	1-Year Censored Kidney Transplant Survival		3-Year Censored Kidney Transplant Survival		5-Year Censored Kidney Transplant Survival	
	<i>p</i> -Value	Odds Ratio (CI)	<i>p</i> -Value	Odds Ratio (CI)	<i>p</i> -Value	Odds Ratio (CI)
Sarcopenia	0.10	1.14 (1.01–2.42)	0.10	1.28 (1.06–2.29)	0.31	1.50 (1.13–2.90)
Obesity	0.39	2.31 (0.34–15.6)	0.23	2.53 (0.56–11.3)	0.08	3.31 (0.86–12.7)

Cut-off values for sarcopenia significantly predicted uncensored 1-year uncensored kidney transplant survival ( $p = 0.05$ ), and the values for obesity significantly predicted 3-year and 5-year uncensored kidney transplant survival. The results are compiled in Table 8.

**Table 8.** Cox regression analysis of 1-year, 3-year and 5-year uncensored kidney survival with cutoff values for sarcopenia and obesity. CI = confidence interval.

Variate	1-Year Uncensored Kidney Transplant Survival		3-Year Uncensored Kidney Transplant Survival		5-Year Uncensored Kidney Transplant Survival	
	<i>p</i> -Value	Odds Ratio (CI)	<i>p</i> -Value	Odds Ratio (CI)	<i>p</i> -Value	Odds Ratio (CI)
Sarcopenia	0.05	1.19 (1.03–2.02)	0.23	1.51 (1.17–2.53)	0.28	1.60 (1.23–2.52)
Obesity	0.15	3.11 (0.67–14.3)	0.05	3.02 (1.01–9.04)	0.02	2.95 (1.15–7.55)

The influence of sarcopenia on 1-year uncensored kidney transplant survival and the influence of obesity on 5-year uncensored kidney transplant survival are shown in Kaplan–Meier curves (Figure 2). The log-rank showed the significant influence of sarcopenia and obesity ( $p = 0.002$  and  $p = 0.007$ , respectively).



**Figure 2.** (a) Graph showing that sarcopenia assessed by a routine pretransplant computed tomography (CT) scan may influence 1-year uncensored graft survival. Log rank test:  $p = 0.002$ . (b) Graph showing that obesity may influence 5-year uncensored graft survival. Log rank test:  $p = 0.007$ .

#### 4. Discussion

In this retrospective study we evaluated the usefulness of artificial intelligence-based body composition analysis for predicting kidney transplant survival and recipient survival in the Eurotransplant Senior Program. Outcome endpoints were defined as 1-year, 3-year, and 5-year for patients and transplants. Body composition parameters were tested as possible outcome predictors by analyzing overall patient and transplant survival over a follow-up period of 5 years after kidney transplantation. For 1-year censored and uncensored transplant survival, we identified lower a PMI and SMI as significant predictors of graft loss. The 3-year uncensored kidney transplant survival was significantly influenced by higher VAT, whereas 3-year censored kidney transplant survival was significantly influenced by a lower SMI. Moreover, sarcopenia significantly predicted 1-year uncensored transplant survival. Long-term 3-year and 5-year survival analysis identified obesity as a significant

risk factor for uncensored transplant survival. In contrast, recipient survival was not significantly influenced by the BMI or any of the AI-derived body composition parameters.

Preoperative assessment of frailty in candidates for kidney transplantation was important as the availability of organs is limited. The BMI is a commonly used indicator of a patient's fitness although it is an uncertain diagnostic index of obesity [21,22]. If a discrepancy between BMI and obesity is suspected, for example, in patients with sarcopenia and a normal BMI, a more sophisticated assessment is required [23]. Analysis of CT body composition at L3 was shown to allow objective measurement of a patient's physical fitness [24,25]. In our study, 31% of patients were sarcopenic, which was detected by CT but not BMI. Interestingly, sarcopenia predicted transplant survival in the first year after kidney transplant but not 3-year or 5-year survival. This may have been attributable to the fact that sarcopenia is associated with postoperative complications, which may affect early transplant survival [26]. Three to five years after kidney transplant, the patient's fitness may have recovered and no longer influenced the outcome [27].

In the past, obesity was considered a risk factor because obese kidney recipients had a higher rate of graft loss and all-cause mortality. Since then, Nicoletto et al. have reported the same graft and patient survival rates for obese and nonobese kidney recipients [28]. Tzvetanov et al. have shown that kidney transplantation is also possible in obese patients [29]. Our results demonstrated that the body composition parameters VAT and SAT, both reflecting the amount of adipose tissue and the cut-off value for obesity, did not aid in risk stratification for overall patient survival. However, VAT emerged as a significant risk factor for 3-year uncensored kidney transplant survival. Consistent with our findings, a recent study of Manabe et al. showed that the visceral fat area is significantly associated with the progression of kidney disease [30]. Moreover, obesity significantly influenced 3-year and 5-year uncensored kidney transplant survival.

The results of our study matched our clinical experience: frailty—represented by the AI-derived body composition parameters SMI/PMI and sarcopenia cut-off value—is an important perioperative risk factor, whereas overweight—represented by the AI-derived body composition parameter VAT and obesity cut-off value—becomes much more relevant for long-term outcomes as it is associated with many cardiovascular diseases. We attributed the differences between censored and uncensored kidney transplant survival to the fact that the latter includes the patient's death, which may have been influenced by frailty and overweight.

Unlike transplant survival, short- and long-term patient survival was not predicted by any AI-derived body composition parameter or BMI, nor did these parameters aid in risk stratification for overall patient survival. A possible explanation might be that especially older kidney transplant recipients suffered from comorbidities including coronary artery disease, diabetes mellitus, and hypertension, all of which are risk factors for mortality [31,32].

Body composition analysis has been found to be a useful indicator for prognosis and risk stratification, particularly in patients with cardiovascular and malignant diseases [5,33]. Both sarcopenia and sarcopenic obesity are risk factors in cardiovascular disease but also associated with unfavorable outcomes in malignancies and with prolonged postoperative recovery [34–37]. CT allows for reliable analysis of body composition from a single axial image acquired at the L3 level [15,38]. Most software tools for non-AI-based body composition analysis, such as SliceOmatic or Horos, use pixel thresholding with region growing [39]. However, these manual or semiautomatic segmentation procedures for CT datasets are time consuming and have therefore been limited to smaller patient populations. The postprocessing time of these datasets is dramatically decreased when AI-based body composition analysis is used [40]. In our study, we used an established, fully automatic AI-based software tool that provided valuable metabolic information without additional radiation exposure. In this study, we described the influence of AI-based analysis of body composition parameters on short-term and long-term recipient and transplant survival in older kidney transplant recipients for the first time.

Our study was limited by the use of a retrospective dataset and a relatively small study population. Elderly kidney transplant recipients suffer especially from multiple comorbidities, which may have influenced both graft survival and patient survival as well.

## 5. Conclusions

The survival of kidney recipients cannot be predicted by AI-derived body composition parameters. However, AI-based body composition analysis is useful for predicting short- and long-term kidney transplant survival: the body composition parameters PMI and SMI, both of which represent muscle tissue, and sarcopenia predict 1-year transplant survival, whereas obesity and VAT, which represents fat tissue, predict 3-year and 5-year kidney transplant survival. Therefore, AI-based analysis of body composition may aid in identifying patients at risk who require special care and individualized decision making to achieve optimal outcomes.

**Author Contributions:** Conceptualization, N.L.B. and T.S.; methodology, N.L.B. and U.F.; software, N.L.B. and U.F.; validation, U.F. and N.L.B.; formal analysis, D.G., U.F. and N.L.B.; investigation, T.S. and N.L.B.; resources, D.G.; data curation, N.L.B.; writing—original draft preparation, N.L.B.; writing—review and editing, B.G., R.Ö., S.S., T.D.T. and T.A.A.; visualization, N.L.B.; supervision, U.F. and T.S.; project administration, N.L.B. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** This research received no external funding. We acknowledge support from the German Research Foundation (DFG) and the Open Access Publication Fund of Charité—Universitätsmedizin Berlin.

**Institutional Review Board Statement:** The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki and was approved by the Institutional Review Board of Charité Berlin (internal registration number: EA4/152/20, 21 August 2020).

**Informed Consent Statement:** Patient consent was waived due to the retrospective study design.

**Data Availability Statement:** The data presented in this study are available on request from the corresponding author.

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest.

## References

- Newman, A.B.; Lee, J.S.; Visser, M.; Goodpaster, B.H.; Kritchevsky, S.B.; Tylavsky, F.A.; Nevitt, M.; Harris, T.B. Weight change and the conservation of lean mass in old age: The Health, Aging and Body Composition Study. *Am. J. Clin. Nutr.* **2005**, *82*, 872–878. [[CrossRef](#)]
- Prado, C.M.; Wells, J.C.; Smith, S.R.; Stephan, B.C.; Siervo, M. Sarcopenic obesity: A Critical appraisal of the current evidence. *Clin. Nutr.* **2012**, *31*, 583–601. [[CrossRef](#)]
- Beetz, N.L.; Maier, C.; Segger, L.; Shnayien, S.; Trippel, T.D.; Geisel, D.; Fehrenbach, U. First PACS-integrated, artificial intelligence-based software tool for rapid and fully automatic analysis of body composition from CT in clinical routine. *JCSM Clin. Rep.* **2021**, *7*, 3–11. [[CrossRef](#)]
- Cruz-Jentoft, A.J.; Baeyens, J.P.; Bauer, J.M.; Boirie, Y.; Cederholm, T.; Landi, F.; Martin, F.C.; Michel, J.P.; Rolland, Y.; Schneider, S.M.; et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* **2010**, *39*, 412–423. [[CrossRef](#)]
- Feliciano, E.M.C.; Popuri, K.; Cobzas, D.; Baracos, V.E.; Beg, M.F.; Khan, A.D.; Ma, C.; Chow, V.; Prado, C.M.; Xiao, J.; et al. Evaluation of automated computed tomography segmentation to assess body composition and mortality associations in cancer patients. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle* **2020**, *11*, 1258–1269. [[CrossRef](#)]
- Langer, R.M.; Cohen, B.; Rahmel, A. History of eurotransplant. *Transplant. Proc.* **2012**, *44*, 2130–2131. [[CrossRef](#)]
- Fabrizii, V.; Winkelmayr, W.C.; Klausner, R.; Kletzmayer, J.; Säemann, M.D.; Steininger, R.; Kramar, R.; Hörl, W.H.; Kovarik, J. Patient and graft survival in older kidney transplant recipients: Does age matter? *J. Am. Soc. Nephrol.* **2004**, *15*, 1052–1060. [[CrossRef](#)]
- Schachtner, T.; Otto, N.M.; Reinke, P. Two decades of the Eurotransplant Senior Program: The gender gap in mortality impacts patient survival after kidney transplantation. *Clin. Kidney J.* **2020**, *13*, 1091–1100. [[CrossRef](#)]
- Garonzik-Wang, J.M.; Govindan, P.; Grinnan, J.W.; Liu, M.; Ali, H.M.; Chakraborty, A.; Jain, V.; Ros, R.L.; James, N.T.; Kucirka, L.M.; et al. Frailty and delayed graft function in kidney transplant recipients. *Arch. Surg.* **2012**, *147*, 190–193. [[CrossRef](#)]
- Glanton, C.W.; Kao, T.C.; Cruess, D.; Agodoa, L.Y.; Abbott, K.C. Impact of renal transplantation on survival in end-stage renal disease patients with elevated body mass index. *Kidney Int.* **2003**, *63*, 647–653. [[CrossRef](#)]

11. Kasiske, B.L.; Cangro, C.B.; Hariharan, S.; Hricik, D.E.; Kerman, R.H.; Roth, D.; Rush, D.N.; Vazquez, M.A.; Weir, M.R. The evaluation of renal transplantation candidates: Clinical practice guidelines. *Am. J. Transplant.* **2001**, *1* (Suppl. 2), 3–95.
12. Weissenbacher, A.; Jara, M.; Ulmer, H.; Biebl, M.; Bösmüller, C.; Schneeberger, S.; Mayer, G.; Pratschke, J.; Öllinger, R. Recipient and donor body mass index as important risk factors for delayed kidney graft function. *Transplantation* **2012**, *93*, 524–529. [[CrossRef](#)]
13. Mäkisalo, H.; Lepäntalo, M.; Halme, L.; Lund, T.; Peltonen, S.; Salmela, K.; Ahonen, J. Peripheral arterial disease as a predictor of outcome after renal transplantation. *Transpl. Int.* **1998**, *11* (Suppl. 1), S140–S143. [[CrossRef](#)]
14. Werlin, E.C.; Braun, H.J.; Walker, J.P.; Freise, J.E.; Amara, D.; Liu, I.H.; Mello, A.; Tavakol, M.; Stock, P.G.; Hiramoto, J.S. Utility of a Simplified Iliac Artery Calcium Scoring System to Guide Perioperative Management for Renal Transplantation. *Front. Med.* **2021**, *8*, 606835. [[CrossRef](#)]
15. Gibson, D.J.; Burden, S.T.; Strauss, B.J.; Todd, C.; Lal, S. The role of computed tomography in evaluating body composition and the influence of reduced muscle mass on clinical outcome in abdominal malignancy: A systematic review. *Eur. J. Clin. Nutr.* **2015**, *69*, 1079–1086. [[CrossRef](#)]
16. Beetz, N.L.; Maier, C.; Shnayien, S.; Trippel, T.D.; Gehle, P.; Fehrenbach, U.; Geisel, D. Artificial intelligence-based analysis of body composition in Marfan: Skeletal muscle density and psoas muscle index predict aortic enlargement. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle* **2021**, *12*, 993–999. [[CrossRef](#)]
17. Fehrenbach, U.; Wuensch, T.; Gabriel, P.; Segger, L.; Yamaguchi, T.; Auer, T.A.; Beetz, N.L.; Denecke, C.; Kröll, D.; Raakow, J.; et al. CT Body Composition of Sarcopenia and Sarcopenic Obesity: Predictors of Postoperative Complications and Survival in Patients with Locally Advanced Esophageal Adenocarcinoma. *Cancers* **2021**, *13*, 2921. [[CrossRef](#)]
18. Kofler, M.; Reinstadler, S.J.; Mayr, A.; Stastny, L.; Reindl, M.; Dumfarth, J.; Dachs, T.M.; Wachter, K.; Rustenbach, C.J.; Friedrich, G.; et al. Prognostic implications of psoas muscle area in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* **2019**, *55*, 210–216. [[CrossRef](#)]
19. Canoy, D.; Boekholdt, S.M.; Wareham, N.; Luben, R.; Welch, A.; Bingham, S.; Buchan, I.; Day, N.; Khaw, K.T. Body fat distribution and risk of coronary heart disease in men and women in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition in Norfolk cohort: A population-based prospective study. *Circulation* **2007**, *116*, 2933–2943. [[CrossRef](#)]
20. Prado, C.M.; Lieffers, J.R.; McCargar, L.J.; Reiman, T.; Sawyer, M.B.; Martin, L.; Baracos, V.E. Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: A population-based study. *Lancet Oncol.* **2008**, *9*, 629–635. [[CrossRef](#)]
21. McAdams-DeMarco, M.A.; Law, A.; King, E.; Orandi, B.; Salter, M.; Gupta, N.; Chow, E.; Alachkar, N.; Desai, N.; Varadhan, R.; et al. Frailty and mortality in kidney transplant recipients. *Am. J. Transplant.* **2015**, *15*, 149–154. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
22. Nastasi, A.J.; McAdams-DeMarco, M.A.; Schrack, J.; Ying, H.; Olorundare, I.; Warsame, F.; Mountford, A.; Haugen, C.E.; Fernández, M.G.; Norman, S.P.; et al. Pre-Kidney Transplant Lower Extremity Impairment and Post-Kidney Transplant Mortality. *Am. J. Transplant.* **2018**, *18*, 189–196. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Wellens, R.I.; Roche, A.F.; Khamis, H.J.; Jackson, A.S.; Pollock, M.L.; Siervogel, R.M. Relationships between the Body Mass Index and body composition. *Obes. Res.* **1996**, *4*, 35–44. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Mourtzakis, M.; Prado, C.M.; Lieffers, J.R.; Reiman, T.; McCargar, L.J.; Baracos, V.E. A practical and precise approach to quantification of body composition in cancer patients using computed tomography images acquired during routine care. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* **2008**, *33*, 997–1006. [[CrossRef](#)]
25. Fearon, K.; Strasser, F.; Anker, S.D.; Bosaeus, I.; Bruera, E.; Fainsinger, R.L.; Jatoi, A.; Loprinzi, C.; MacDonald, N.; Mantovani, G.; et al. Definition and classification of cancer cachexia: An international consensus. *Lancet Oncol.* **2011**, *12*, 489–495. [[CrossRef](#)]
26. Pipek, L.Z.; Baptista, C.G.; Nascimento, R.F.V.; Taba, J.V.; Suzuki, M.O.; do Nascimento, F.S.; Martines, D.R.; Nii, F.; Iuamoto, L.R.; Carneiro-D’Albuquerque, L.A.; et al. The impact of properly diagnosed sarcopenia on postoperative outcomes after gastrointestinal surgery: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* **2020**, *15*, e0237740. [[CrossRef](#)]
27. Theodorakopoulou, M.P.; Boutou, A.K.; Pella, E.; Alexandrou, M.E.; Patoulias, D.; Kassimatis, E.; Dipla, K.; Papagianni, A.; Sarafidis, P.A. Cardiorespiratory fitness in kidney transplant recipients compared to patients with kidney failure: A systematic review and meta-analysis. *Transpl. Int.* **2021**, *34*, 1801–1811. [[CrossRef](#)]
28. Nicoletto, B.B.; Fonseca, N.K.; Manfro, R.C.; Gonçalves, L.F.; Leitão, C.B.; Souza, G.C. Effects of obesity on kidney transplantation outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Transplantation* **2014**, *98*, 167–176. [[CrossRef](#)]
29. Tzvetanov, I.G.; Spaggiari, M.; Tulla, K.A.; Di Bella, C.; Okoye, O.; Di Cocco, P.; Jeon, H.; Oberholzer, J.; Giulianotti, P.C.; Benedetti, E. Robotic kidney transplantation in the obese patient: 10-year experience from a single center. *Am. J. Transplant.* **2020**, *20*, 430–440. [[CrossRef](#)]
30. Manabe, S.; Kataoka, H.; Mochizuki, T.; Iwadoh, K.; Ushio, Y.; Kawachi, K.; Watanabe, K.; Watanabe, S.; Akihisa, T.; Makabe, S.; et al. Impact of visceral fat area in patients with chronic kidney disease. *Clin. Exp. Nephrol.* **2021**, *25*, 608–620. [[CrossRef](#)]
31. Fried, L.P.; Kronmal, R.A.; Newman, A.B.; Bild, D.E.; Mittelmark, M.B.; Polak, J.F.; Robbins, J.A.; Gardin, J.M. Risk factors for 5-year mortality in older adults: The Cardiovascular Health Study. *JAMA* **1998**, *279*, 585–592. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
32. Pinter, J.; Hanson, C.S.; Chapman, J.R.; Wong, G.; Craig, J.C.; Schell, J.O.; Tong, A. Perspectives of Older Kidney Transplant Recipients on Kidney Transplantation. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **2017**, *12*, 443–453. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

33. Scherbakov, N.; Pietrock, C.; Sandek, A.; Ebner, N.; Valentova, M.; Springer, J.; Schefold, J.C.; von Haehling, S.; Anker, S.D.; Norman, K.; et al. Body weight changes and incidence of cachexia after stroke. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle* **2019**, *10*, 611–620. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Ratnayake, C.B.; Loveday, B.P.; Shrikhande, S.V.; Windsor, J.A.; Pandanaboyana, S. Impact of preoperative sarcopenia on postoperative outcomes following pancreatic resection: A systematic review and meta-analysis. *Pancreatology* **2018**, *18*, 996–1004. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Britton, K.A.; Massaro, J.M.; Murabito, J.M.; Kreger, B.E.; Hoffmann, U.; Fox, C.S. Body fat distribution, incident cardiovascular disease, cancer, and all-cause mortality. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2013**, *62*, 921–925. [[CrossRef](#)]
36. Williams, G.R.; Muss, H.B.; Shachar, S.S. Cachexia in patients with cancer. *Lancet Oncol.* **2016**, *17*, e220. [[CrossRef](#)]
37. Weerink, L.B.M.; van der Hoorn, A.; van Leeuwen, B.L.; de Bock, G.H. Low skeletal muscle mass and postoperative morbidity in surgical oncology: A systematic review and meta-analysis. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle* **2020**, *11*, 636–649. [[CrossRef](#)]
38. Faron, A.; Sprinkart, A.M.; Kuetting, D.L.R.; Feisst, A.; Isaak, A.; Endler, C.; Chang, J.; Nowak, S.; Block, W.; Thomas, D.; et al. Body composition analysis using CT and MRI: Intra-individual intermodal comparison of muscle mass and myosteatosis. *Sci. Rep.* **2020**, *10*, 11765. [[CrossRef](#)]
39. Rollins, K.E.; Awwad, A.; Macdonald, I.A.; Lobo, D.N. A comparison of two different software packages for analysis of body composition using computed tomography images. *Nutrition* **2019**, *57*, 92–96. [[CrossRef](#)]
40. Wang, B.; Torriani, M. Artificial Intelligence in the Evaluation of Body Composition. *Semin. Musculoskelet. Radiol.* **2020**, *24*, 30–37. [[CrossRef](#)]

#### 4.5 Einfluss der Körperzusammensetzung in der initialen CT-Diagnostik auf das Überleben bei Patienten und Patientinnen mit Pankreas-Adenokarzinom

**Nick Lasse Beetz\***, Dominik Geisel\*, Christoph Maier, Timo Alexander Auer, Seyd Shnayien, Thomas Malinka, Christopher Claudius Maximilian Neumann, Uwe Pelzer, Uli Fehrenbach. *Influence of Baseline CT Body Composition Parameters on Survival in Patients with Pancreatic Adenocarcinoma*. Journal of Clinical Medicine, 2022. <https://doi.org/10.3390/jcm11092356>.  
\*geteilte Erstautorenschaft.

Nachdem bereits die Bedeutung der KI-basierten Körperzusammensetzung bei Patienten und Patientinnen mit Marfan-Syndrom und bei älteren Empfängern von Nierentransplantaten untersucht wurde, erfolgte eine weitere Studie mit Krebserkrankten. Dabei wurde Einfluss der Körperzusammensetzung sowohl bei chirurgisch behandelten als auch nicht-chirurgisch behandelten Erkrankten mit Pankreaskarzinom wie folgt analysiert:

„Pankreaskarzinome sind die siebthäufigste Krebstodesursache bei beiden Geschlechtern. Das Ziel dieser retrospektiven Studie ist die KI-basierte Analyse der Körperzusammensetzung in der CT-Erstdiagnostik, um mögliche Prädiktoren für das Überleben zu identifizieren. Es wurden 103 Patienten und Patientinnen mit histologisch gesichertem Pankreas-Adenokarzinom eingeschlossen. Das Vorliegen einer chirurgischen Behandlung sowie die Grenzwerte für Sarkopenie und Adipositas dienten als unabhängige Variablen. In einer weiteren Analyse dienten das Vorliegen einer chirurgischen Behandlung und die Parameter der KI-basierten Körperzusammensetzung SAT, VAT und SMI als unabhängige Variablen. Für das 1-Jahres-, 2-Jahres- und 3-Jahres-Überleben wurde eine Cox-Regressionsanalyse durchgeführt. Mögliche Unterschiede zwischen solchen Krebserkrankten, die eine chirurgische Behandlung erhielten, und solchen, die eine nicht-chirurgische Behandlung erhielten, wurden weiter analysiert. Das Vorliegen einer chirurgischen Behandlung prognostizierte signifikant das 1-Jahres-, 2-Jahres- und 3-Jahres-Überleben ( $p = 0,01$ ,  $< 0,001$  bzw.  $< 0,001$ ). Über die Zeitintervalle der Nachbeobachtung von einem Jahr, zwei Jahren und drei Jahren wurde das Vorliegen einer Sarkopenie zu einem ebenso wichtigen Prädiktor für das Überleben ( $p = 0,25$ ,  $0,07$  bzw.  $< 0,001$ ). Zusätzlich prognostizierte ein erhöhtes VAT das 2-Jahres- und 3-Jahres-Überleben ( $p = 0,02$  bzw.  $0,04$ ). Der Einfluss der Sarkopenie auf das 3-Jahres-Überleben war in der chirurgischen Behandlungsgruppe ( $p = 0,02$  und Odds Ratio = 2,57) höher als in der nicht-chirurgischen Behandlungsgruppe ( $p = 0,04$  und Odds Ratio = 1,92). Passenderweise

beeinflusste ein niedrigerer SMI das 3-Jahres-Überleben nur bei Patienten, die operiert wurden ( $p = 0,02$ ). Zusammengefasst zeigt diese Studie zur KI-basierten Körperzusammensetzung in einer Pankreaskarzinom-Kohorte, dass insbesondere bei Krebserkrankten mit chirurgischer Behandlung die Detektion von Sarkopenie und reduzierter Muskelmasse negative Bildgebungsprädiktoren für das Überleben sind.“  
(Übersetzung des in englischer Sprache verfassten Abstracts durch den Autor).





Article

# Influence of Baseline CT Body Composition Parameters on Survival in Patients with Pancreatic Adenocarcinoma

Nick Lasse Beetz <sup>1,\*</sup>, Dominik Geisel <sup>1,†</sup>, Christoph Maier <sup>1</sup>, Timo Alexander Auer <sup>1,2</sup>, Seyd Shnayien <sup>1</sup>, Thomas Malinka <sup>3</sup>, Christopher Claudius Maximilian Neumann <sup>4</sup>, Uwe Pelzer <sup>4,†</sup> and Uli Fehrenbach <sup>1,†</sup>

<sup>1</sup> Department of Radiology, Charité–Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, 13353 Berlin, Germany; dominik.geisel@charite.de (D.G.); christoph.maier@charite.de (C.M.); timo-alexander.auer@charite.de (T.A.A.); seyd.shnayien@charite.de (S.S.); uli.fehrenbach@charite.de (U.F.)

<sup>2</sup> Berlin Institute of Health, 10178 Berlin, Germany

<sup>3</sup> Department of Surgery, Charité–Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, 13353 Berlin, Germany; thomas.malinka@charite.de

<sup>4</sup> Department of Oncology, Charité–Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, 10117 Berlin, Germany; christopher.neumann@charite.de (C.C.M.N.); uwe.pelzer@charite.de (U.P.)

\* Correspondence: nick-lasse.beetz@charite.de; Tel.: +49-(30)-45065-7278

† These authors contributed equally to this work.



**Citation:** Beetz, N.L.; Geisel, D.; Maier, C.; Auer, T.A.; Shnayien, S.; Malinka, T.; Neumann, C.C.M.; Pelzer, U.; Fehrenbach, U. Influence of Baseline CT Body Composition Parameters on Survival in Patients with Pancreatic Adenocarcinoma. *J. Clin. Med.* **2022**, *11*, 2356. <https://doi.org/10.3390/jcm11092356>

Academic Editor: H. Christian Weber

Received: 11 March 2022

Accepted: 21 April 2022

Published: 22 April 2022

**Publisher's Note:** MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



**Copyright:** © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

**Abstract:** Pancreatic cancer is the seventh leading cause of cancer death in both sexes. The aim of this study is to analyze baseline CT body composition using artificial intelligence to identify possible imaging predictors of survival. We retrospectively included 103 patients. First, the presence of surgical treatment and cut-off values for sarcopenia and obesity served as independent variates. Second, the presence of surgery, subcutaneous adipose tissue (SAT), visceral adipose tissue (VAT), and skeletal muscle index (SMI) served as independent variates. Cox regression analysis was performed for 1-year, 2-year, and 3-year survival. Possible differences between patients undergoing surgical versus nonsurgical treatment were analyzed. Presence of surgery significantly predicted 1-year, 2-year, and 3-year survival ( $p = 0.01$ ,  $<0.001$ , and  $<0.001$ , respectively). Across the follow-up periods of 1-year, 2-year, and 3-year survival, the presence of sarcopenia became an equally important predictor of survival ( $p = 0.25$ ,  $0.07$ , and  $<0.001$ , respectively). Additionally, increased VAT predicted 2-year and 3-year survival ( $p = 0.02$  and  $0.04$ , respectively). The impact of sarcopenia on 3-year survival was higher in the surgical treatment group ( $p = 0.02$  and odds ratio = 2.57) compared with the nonsurgical treatment group ( $p = 0.04$  and odds ratio = 1.92). Fittingly, a lower SMI significantly affected 3-year survival only in patients who underwent surgery ( $p = 0.02$ ). Especially if surgery is performed, AI-derived sarcopenia and reduced muscle mass are unfavorable imaging predictors.

**Keywords:** pancreatic cancer; body composition; survival; computed tomography; CT; artificial intelligence; AI; surgery; oncology; imaging predictors

## 1. Introduction

Worldwide, exocrine pancreatic cancer is the seventh leading cause of cancer death in both sexes. Because of its poor prognosis, exocrine pancreatic cancer accounts for almost as many deaths as there are cases even if potentially curative surgery is performed [1]. Unfortunately, due to the late presentation of the disease, only 15 to 20 percent of patients are candidates for surgery. Systemic chemotherapy combinations such as 5-fluorouracil, folinic acid, irinotecan, and oxaliplatin (FOLFIRINOX) have been shown to achieve conversion to resectability in about a third of patients with locally advanced exocrine pancreatic cancer [2,3]. However, overall prognosis remains poor with a 5-year survival rate of approximately 10% [4].

By far the most common exocrine pancreatic cancer is pancreatic adenocarcinoma which accounts for about 85% of all pancreatic cancers [5]. Known risk factors for exocrine pancreatic cancer include obesity, diabetes mellitus, smoking, chronic pancreatitis, and a positive family history [6]. Age has been identified as another important risk factor for developing exocrine pancreatic cancer. In fact, 70% of patients are older than 65 [7]. Frailty is a common concern in these elderly patients: sarcopenia and cachexia are associated with perioperative complications, prolonged hospitalization, and poorer overall survival [8,9]. Therefore, early identification of sarcopenic patients at risk is needed.

Computed tomography (CT) is the preferred modality for initial imaging evaluation of patients with suspected pancreatic cancer and allows correct assessment of vascular infiltration [10,11]. As an alternative, magnetic resonance imaging (MRI) offers similar sensitivity and specificity in staging pancreatic cancer, but it is used less commonly because of its lower availability and higher cost [12,13].

Body composition describes the percentages of different body tissues in the human body and has long been used as a measure of physical fitness [14,15]. CT imaging datasets can be used for artificial intelligence (AI)-based body composition analysis, which automatically differentiates the relative proportions of various tissues using muscle and adipose tissue parameters including skeletal muscle index (SMI), visceral adipose tissue (VAT), and subcutaneous adipose tissue (SAT) [16]. Unlike the body mass index (BMI), this individual metabolic information can identify frail patients, for example, patients with sarcopenic obesity, who have a normal BMI with reduced muscle mass and severe obesity [17]. Additionally, body composition analysis can be used to detect sarcopenia, which is defined as the presence of low muscle mass using sex-specific cut-off values, and sarcopenic obesity, which is defined as the combined presence of both sarcopenia and obesity [18,19].

Body composition describes the percentages of different body tissues in the human body and has long been used as a measure of physical fitness [14,15]. CT imaging datasets can be used for artificial intelligence (AI)-based body composition analysis, which differentiates the relative proportions of various tissues. Muscle and adipose tissue parameters including visceral adipose tissue (VAT), and subcutaneous adipose tissue (SAT), and skeletal muscle index (SMI) are automatically calculated [16]. Unlike the body mass index (BMI), this individual metabolic information can detect frail patients who suffer from sarcopenia or sarcopenic obesity. Sarcopenia is defined as the presence of low muscle mass using sex-specific cut-off values, whereas sarcopenic obesity is defined as the combined presence of both sarcopenia and obesity [18,19]. For example, patients with severe obesity and reduced muscle mass may have a normal BMI but suffer from sarcopenic obesity [17].

Body composition parameters have been recognized as outcome predictors in many oncological diseases and cardiovascular conditions. For example, it has been reported that body composition predicts progression of aortic enlargement, coronary heart disease, and outcomes in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation [20–22]. Moreover, in patients with esophageal cancer, severe complications, prolonged hospitalization, and overall survival are influenced by sarcopenia assessed by CT body composition analysis [23].

The hypothesis of this study is that baseline CT body composition parameters may influence survival in patients with pancreatic adenocarcinoma regardless of whether they undergo surgical or nonsurgical treatment. To test this hypothesis, we analyze AI-based body composition in CT scans obtained at baseline in a retrospective dataset to identify possible imaging predictors of 1-year, 2-year, and 3-year survival.

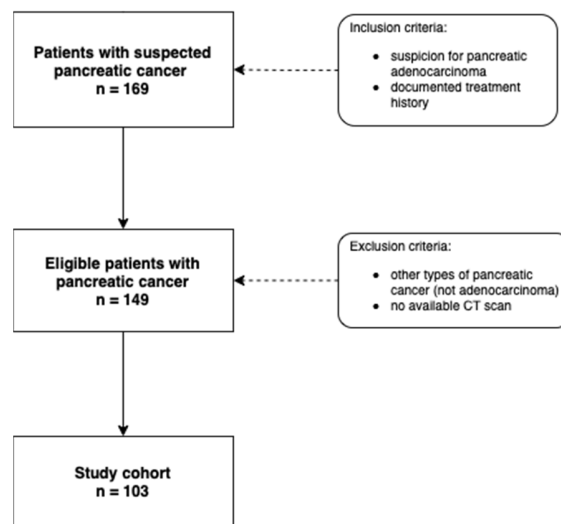
## 2. Materials and Methods

### 2.1. Study Design

In this single-center cohort study, we analyzed body composition in a retrospective dataset of patients with pancreatic adenocarcinoma who underwent baseline CT for initial evaluation. The study was performed in compliance with the Declaration of Helsinki and approved by the institutional review board.

## 2.2. Patient Population and Characteristics

All patients were diagnosed with pancreatic adenocarcinoma and underwent baseline CT imaging at the time of diagnosis. They were referred for CT from the Department of Surgery or the Department of Oncology. All patients included were diagnosed between 2010 and 2017. Only patients with a documented treatment history including survival data were included in this study. Patients with other types of pancreatic cancer and patients without CT scans for initial assessment were excluded. None of the patients included in this study had severe ascites. A flowchart depicting the inclusion and exclusion criteria is shown in Figure 1.



**Figure 1.** Flowchart depicting the inclusion and exclusion criteria for this study. CT = computed tomography, n = number.

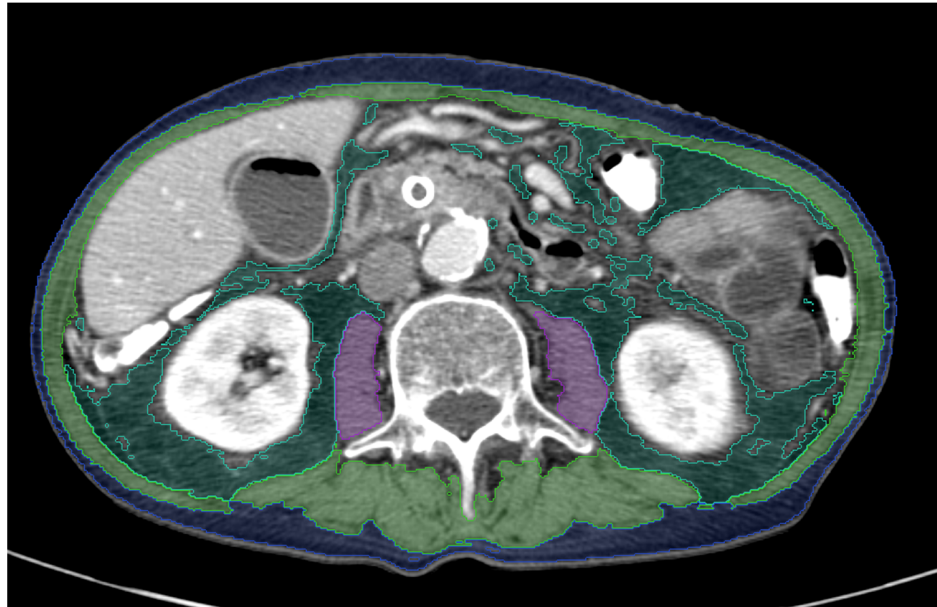
## 2.3. Data Collection, Follow-Up, and Endpoints

In total, 1-year, 2-year, and 3-year survival after baseline CT imaging were defined as endpoints. All data were retrieved from the clinical database and patient records. The patients diagnosed with pancreatic adenocarcinoma underwent treatment at our university center and were followed up for 5 years. Follow-up rates were 99% at 1 year (1 patient lost to follow-up), 94% at 3 years (6 patients lost), and 89% at 5 years (11 patients lost).

## 2.4. AI-Based Body Composition Analysis

Analysis of body composition was performed on available baseline CT datasets acquired before surgical or non-surgical treatment at the Department of Radiology and at external locations. We used a picture archiving and communications system (PACS)-integrated AI-based software tool (Visage version 7.1, Visage Imaging GmbH, Berlin, Germany) which is based on a convolutional neural network. The network consists of nine blocks: four upsampling blocks, four downsampling blocks, and one in between. The initial training data consisted of 200 axial CT images of the third lumbar vertebra (L3) level, which were acquired at internal and at external locations with various CT protocols. Skeletal muscle, psoas muscle, VAT, and SAT were automatically separated. Each tissue class was coded with a different color. Automatic segmentation was checked by an experienced radiologist. AI-based image segmentation was manually corrected in few cases to avoid false area calculation, for example, when hypodense stool in the intestine was misinterpreted as body fat. For each tissue class the software tool automatically calculated the area in square centimeters (cm<sup>2</sup>) and density in Hounsfield units [16]. The skeletal muscle index (SMI) was calculated using the following formula: skeletal muscle area including the psoas muscle (cm<sup>2</sup>)/body surface area (m<sup>2</sup>). For internal and external validation of the AI software tool its performance has already been compared with that of an established semi-automatic

segmentation tool regarding speed and accuracy of tissue area calculation. The established workflow is integrated in a widely used PACS [16]. An example of AI-based automated analysis of body composition derived at the L3 level is shown in Figure 2.



**Figure 2.** Example illustrating the result of the PACS-integrated AI-based body composition analysis in a patient with pancreatic adenocarcinoma. The patient has reduced muscle mass with a SMI of  $28.2 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  indicating the presence of sarcopenia. There is accumulation of gas in the gallbladder caused by a common bile duct stent. Each segmented tissue is coded with a different color: psoas muscle = purple, skeletal muscle = green, SMI = skeletal muscle index, visceral fat = dark green, subcutaneous fat = blue. Tissue areas were automatically calculated.

### 2.5. Statistical Analysis

For analysis of 1-year, 2-year, and 3-year survival, multivariate Cox proportional hazard regression analysis was performed, and a  $p$ -value  $\leq 0.05$  was considered to indicate a significant difference. All data analyses were performed using IBM SPSS Statistics version 27 (International Business Machines Corporation, IBM). The cut-off for sarcopenia was defined as  $\text{SMI} \leq 38.5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  in women and  $\text{SMI} \leq 52.4 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  in men. The cut-off for obesity was defined as a  $\text{BMI} \geq 30$ . For each outcome endpoint, including 1-year, 2-year, and 3-year survival, the dependent variant was defined as death of the patient. First, presence of surgical treatment and cut-off values for sex-specific sarcopenia and obesity served as independent variates. Second, the presence of surgery, SMI, VAT, and SAT served as independent variates. Different chemotherapy regimens (Gemcitabine, Gemcitabine + nab-paclitaxel, or FOLFIRINOX), BMI, age, and sex as possible confounders were also included in the multivariate analysis. Except for presence of surgery, the same independent variates were used for comparison of the surgical and nonsurgical treatment groups. Proportional hazard assumption was tested. Kaplan–Meier curves were plotted for 3-year survival, and log-rank testing was performed.

## 3. Results

### 3.1. Baseline Data

A total of 103 patients with a mean age of  $62 \pm 11$  years at the time of diagnosis (ranging from 37 to 84 years) were included in this study. There were 41 women and 62 men. Mean weight was  $76 \pm 14$  kg, and mean height was  $171 \pm 9$  cm. BMI was calculated using the following formula:  $\text{BMI} = \text{weight}/\text{height}^2$  ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ). Mean BMI was  $26 \pm 5$ . All patients underwent chemotherapy: 45 were treated with gemcitabine, 43 were

treated with gemcitabine + nab-paclitaxel, and 15 with FOLFIRINOX. Additionally, 46 had surgery (pylorus preserving pancreatoduodenectomy), whereas 57 patients underwent nonsurgical treatment only. Further clinical characteristics are compiled in Table 1.

**Table 1.** Clinical characteristics of all patients with pancreatic adenocarcinoma included in our retrospective analysis. BMI = body mass index. FOLFIRINOX = 5-fluorouracil, folinic acid, irinotecan, and oxaliplatin. PPPD = pylorus preserving pancreatoduodenectomy. \* Median  $\pm$  standard deviation.

	Total (n = 103)
Age, years *	62 $\pm$ 11
Sex, n (%)	
female	41 (40%)
male	62 (60%)
BMI *	26 $\pm$ 5
Chemotherapy, n (%)	
Gemcitabine	45 (44%)
Gemcitabine + nab-paclitaxel	43 (42%)
FOLFIRINOX	15 (15%)
First-line treatment, n (%)	
Surgical (PPPD)	46 (45%)
Nonsurgical	57 (55%)

### 3.2. AI-Based Body Composition Parameters and Cut-Off Values

All AI-based body composition parameters were derived at the third lumbar vertebra level (L3). The mean SMI was  $45 \pm 9 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ . Mean VAT was  $112 \pm 82 \text{ mm}^2$ , and mean SAT  $159 \pm 82 \text{ mm}^2$ . In accordance with the guideline of the European Working Group on Sarcopenia, the cut-off for sarcopenia was defined as  $\text{SMI} \leq 38.5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  in females and  $\text{SMI} \leq 52.4 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  in males, whereas obesity was defined as a  $\text{BMI} \geq 30$  [18,19]. In total, 65 patients (63%) had sarcopenia, 21 patients had obesity (21%), and 8 patients (8%) had sarcopenic obesity. All results are compiled in Table 2.

**Table 2.** AI-derived body composition parameters at the third lumbar vertebra level in patients with pancreatic adenocarcinoma. SMI = skeletal muscle index. VAT = visceral adipose tissue. SAT = subcutaneous adipose tissue. \* Median  $\pm$  standard deviation.

Body Composition Parameter	Value
SMI ( $\text{cm}^2/\text{m}^2$ ) *	45 $\pm$ 9
VAT ( $\text{mm}^2$ ) *	112 $\pm$ 82
SAT ( $\text{mm}^2$ ) *	159 $\pm$ 82
Sarcopenia	65 (63%)
Obesity	21 (20%)
Sarcopenic obesity	8 (8%)

### 3.3. Cox Regression Survival Analysis Using AI-Derived Body Composition Parameters as Independent Variates

In total, 1-year, 2-year, and 3-year survival was predicted significantly by the presence of surgery ( $p = 0.01$ ,  $<0.001$ , and  $<0.001$ , respectively). Across the follow-up periods of 1 year, 2 years, and 3 years, the presence of sarcopenia became an equally important predictor of survival ( $p = 0.25$ ,  $0.07$ , and  $<0.001$ , respectively). Additionally, increased VAT predicted 2-year and 3-year survival ( $p = 0.01$  and  $0.04$ , respectively). The impact of sarcopenia on 3-year survival was higher in the surgical treatment group ( $p = 0.02$  and odds ratio = 2.57) than in the nonsurgical treatment group ( $p = 0.04$  and odds ratio = 1.92). Fittingly, a lower SMI significantly influenced 3-year survival only in patients who underwent surgery ( $p = 0.02$ ).

1-year, 2-year, and 3-year survival were not significantly predicted by any other independent variate including obesity, sex, age, BMI, and SAT. The different chemotherapy regimens did not significantly influence the results. All results are compiled in Tables 3 and 4.

**Table 3.** Cox regression analysis of all patients with pancreatic adenocarcinoma. Presence of surgery (pylorus preserving pancreatoduodenectomy), chemotherapy, and AI-derived cut-off values for sarcopenia and obesity served as independent variates. AI = artificial intelligence, CI = confidence interval.

Variate	1-Year Survival		2-Year Survival		3-Year Survival	
	<i>p</i> -value	Odds Ratio (CI)	<i>p</i> -value	Odds Ratio (CI)	<i>p</i> -value	Odds Ratio (CI)
Surgery	<b>0.01</b>	0.25 (0.08–0.74)	<b>&lt;0.001</b>	0.28 (0.16–0.51)	<b>&lt;0.001</b>	0.45 (0.29–0.70)
Chemotherapy	0.34	1.35 (0.73–2.49)	0.22	1.25 (0.88–1.77)	0.32	1.16 (0.86–1.56)
Sarcopenia	0.25	1.84 (0.65–5.17)	0.07	1.72 (0.95–3.12)	<b>&lt;0.001</b>	2.12 (1.30–3.46)
Obesity	0.54	0.67 (0.19–2.36)	0.94	0.97 (0.50–1.88)	0.78	1.08 (0.63–1.85)
Total number		103		103		103
Lost to follow-up		1 (1%)		6 (6%)		11 (11%)

**Table 4.** Cox regression analysis of all patients with pancreatic adenocarcinoma. Surgery, sex, age, BMI, chemotherapy, and the AI-derived body composition parameters SMI, VAT, and SAT served as independent variates.

Variate	1-Year Survival		2-Year Survival		3-Year Survival	
	<i>p</i> -value	Odds Ratio (CI)	<i>p</i> -value	Odds Ratio (CI)	<i>p</i> -value	Odds Ratio (CI)
Sex	0.26	1.80 (0.65–4.96)	0.47	1.27 (0.67–2.41)	0.19	1.44 (0.83–2.51)
Age	0.17	1.03 (0.99–1.08)	0.25	1.02 (0.99–1.05)	0.49	1.01 (0.98–1.03)
Chemotherapy	0.45	1.29 (0.66–2.53)	0.39	1.18 (0.81–1.73)	0.80	1.04 (0.76–1.43)
Surgery	<b>0.02</b>	0.28 (0.09–0.85)	<b>&lt;0.01</b>	0.32 (0.17–0.58)	<b>0.01</b>	0.52 (0.32–0.83)
BMI	0.62	1.00 (0.99–1.01)	0.80	1.00 (0.99–1.01)	0.43	1.00 (1.00–1.01)
SMI	0.85	1.00 (0.99–1.01)	0.39	1.00 (0.99–1.00)	0.08	1.00 (0.99–1.00)
VAT	0.86	1.00 (1.00–1.00)	<b>0.01</b>	1.00 (1.00–1.00)	<b>0.04</b>	1.00 (1.00–1.00)
SAT	0.20	1.00 (1.00–1.00)	0.41	1.00 (1.00–1.00)	0.32	1.00 (1.00–1.00)
Total number		103		103		103
Lost to follow-up		1 (1%)		6 (6%)		11 (11%)

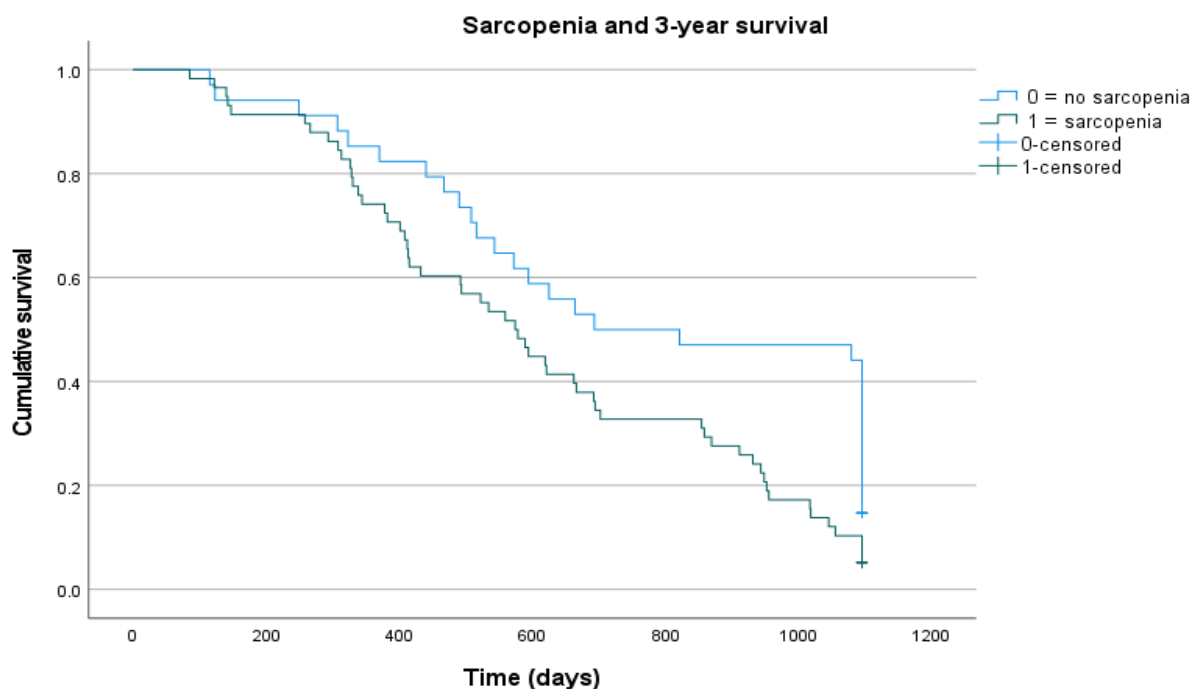
Additionally, a Kaplan–Meier curve demonstrates that, over the total follow-up period of three years, the AI-derived body composition parameter sarcopenia evolves as a significant imaging predictor of survival in patients with pancreatic adenocarcinoma (Figure 3). Patients suffering from sarcopenia had significantly poorer survival rates (log-rank,  $p = 0.006$ ).

#### 3.4. Comparison of Effects of AI-Based Body Composition Parameters on Survival between Patients Undergoing Surgical Versus Nonsurgical Treatment

In patients with pancreatic adenocarcinoma whose treatment included surgery, 3-year survival was predicted significantly by the following AI-based body composition parameters: presence of sarcopenia ( $p = 0.02$ ), reduced SMI ( $p = 0.02$ ), and increased VAT ( $p = 0.01$ ). Conversely, 3-year survival was not significantly influenced by any other independent variate including obesity ( $p = 0.18$ ), sex ( $p = 0.39$ ), age ( $p = 0.32$ ), BMI ( $p = 0.25$ ), and SAT ( $p = 0.38$ ). The different chemotherapy regimens did not significantly influence survival.

In patients with pancreatic adenocarcinoma undergoing nonsurgical treatment only, 3-year survival was predicted significantly by the AI-based body composition parameter presence of sarcopenia ( $p = 0.04$ ). 3-year survival was not significantly influenced by any other independent variate including obesity ( $p = 0.65$ ), sex ( $p = 0.44$ ), age ( $p = 0.94$ ), and BMI ( $p = 0.96$ ), or by the AI-based body composition parameters SMI ( $p = 0.38$ ), VAT ( $p = 0.35$ ),

and VAT ( $p = 0.62$ ). The different chemotherapy regimens did not significantly influence survival.



**Figure 3.** Kaplan-Meier curve demonstrating that over the total follow-up period of three years the AI-derived body composition parameter sarcopenia evolves as a significant imaging predictor of survival in patients with pancreatic adenocarcinoma. Patients suffering from sarcopenia had significantly poorer survival rates (log-rank,  $p = 0.006$ ).

Finally, the impact of sarcopenia on 3-year survival was higher in the surgical treatment group (odds ratio = 2.57) than in the nonsurgical treatment group (odds ratio = 1.92). For all imaging survival predictors, the Proportional Hazard assumption was satisfied. All results are compiled in Table 5.

**Table 5.** Different effects of AI-based body composition parameters on 3-year survival in patients undergoing surgical treatment and in patients undergoing nonsurgical treatment.

(a) Use of chemotherapy and AI-derived cut-off values for sarcopenia and obesity as independent variates. AI = artificial intelligence, CI = confidence interval.

3-Year Survival				
Variate	Nonsurgical treatment		Surgical treatment	
	<i>p</i> -value	Odds ratio (CI)	<i>p</i> -value	Odds ratio (CI)
Chemotherapy	0.24	1.24 (0.87–1.77)	0.77	0.92 (0.53–1.60)
Sarcopenia	<b>0.04</b>	1.92 (1.02–3.62)	<b>0.02</b>	2.57 (1.13–5.82)
Obesity	0.65	0.85 (0.43–1.70)	0.18	1.83 (0.76–4.42)
Total number	57		46	
Lost to follow-up	6 (11%)		5 (11%)	

Table 5. Cont.

(b) Use of sex, age, BMI, and the AI-derived body composition parameters SMI, VAT, and SAT as independent variates.				
3-Year Survival				
Variate	Nonsurgical treatment		Surgical treatment	
	p-value	Odds ratio (CI)	p-value	Odds ratio (CI)
Sex	0.44	1.36 (0.62–2.99)	0.39	1.43 (0.64–3.19)
Age	0.94	1.00 (0.97–1.03)	0.32	1.02 (0.98–1.06)
Chemotherapy	0.39	1.18 (0.81–1.74)	0.37	0.73 (0.36–1.45)
BMI	0.96	1.00 (0.99–1.01)	0.25	1.01 (1.00–1.02)
SMI	0.38	1.00 (0.99–1.00)	<b>0.02</b>	0.99 (0.99–1.00)
VAT	0.35	1.00 (1.00–1.00)	<b>0.01</b>	1.00 (1.00–1.00)
SAT	0.62	1.00 (1.00–1.00)	0.38	1.00 (1.00–1.00)
Total number		57		46
Lost to follow-up		6 (11%)		5 (11%)

#### 4. Discussion

In this retrospective study, we analyzed the role of artificial intelligence-based body composition analysis obtained at baseline CT in predicting outcome of patients with pancreatic adenocarcinoma. Surgery was found to significantly predict 1-year, 2-year, and 3-year survival, whereas sarcopenia emerged as an equally significant predictor of survival over the total follow-up period. Moreover, increased VAT at L3 level significantly influenced 2-year and 3-year survival. Comparison of the effects of AI-based body composition parameters on survival between treatment groups showed that the impact of sarcopenia on 3-year survival was higher in patients whose treatment included surgery compared with patients undergoing nonsurgical treatment only. Fittingly, a lower SMI as an indicator of a small skeletal muscle mass significantly predicted 3-year survival only in patients who underwent surgery.

Assessment of sarcopenia in patients with pancreatic cancer is important as it is associated with poorer survival, higher toxicity of chemotherapy, and more perioperative complications [24,25]. Unfortunately, anthropometric measures such as BMI and waist circumference are only useful for initial assessment of obesity [26]. Conventional methods to determine a patient's body composition include bioelectrical impedance analysis, which estimates the percentage of body fat from water impedance, and dual-energy x-ray absorptiometry (DEXA), which uses a very low dose of radiation and provides accurate estimates of body fat percentage [27–29]. However, modern imaging techniques including CT and MRI allow straightforward analysis of body composition and quantification of sarcopenia from a single axial image acquired at the third lumbar vertebra. AI-based body composition analysis does not require additional radiation dose or examination time for the patient [30,31]. Recent studies indicate that CT body composition analysis has evolved as an objective measurement of a patient's physical fitness [32,33]. Similar to other studies investigating sarcopenia in pancreatic cancer [34], we found that 65% of the patients included in our study suffered from sarcopenia. This worryingly high proportion of sarcopenic patients underlines the importance of body composition analysis. Moreover, CT scans can be used to measure Hounsfield Unit Average Calculation (HUAC) which has been shown to be a predictive marker of muscle density and fatty infiltration [35–37].

Other studies have already identified reduced skeletal muscle mass as an independent prognostic factor. For example, Ninomiya et al. have shown that sarcopenic patients with resectable pancreatic cancer have poorer outcome, whereas Choi et al. have demonstrated that sarcopenia is associated with lower survival rates in locally advanced and metastatic pancreatic cancer [38,39]. Interestingly, our data show that the impact of sarcopenia is higher in patients who undergo curative intended surgery compared with patients without surgical treatment. This can be explained by the fact that sarcopenia is a risk factor for postoperative complications, which may reduce overall survival [40]. Nutritional



modification and exercise training have been shown to improve sarcopenia and may therefore be recommended in sarcopenic patients identified by AI-based body composition analysis [41,42].

Another important component of individual body composition is the amount of visceral fat or VAT, which is increased in obese patients. The role of VAT in patients with pancreatic cancer is controversial. Hsu et al. have demonstrated that VAT does not influence overall survival in pancreatic cancer [43]. In contrast, our results suggest that increased VAT is a negative imaging predictor of survival, which can be explained by the fact that obesity is closely connected with muscle atrophy and altered muscle protein synthesis. This reciprocal regulation by adipose tissue and skeletal muscle dysfunction is the reason why many elderly patients suffer from both sarcopenia and obesity [44,45]. Furthermore, obesity is associated with many cardiovascular diseases, which may also contribute to overall patient survival [46].

The influence of body composition on various clinical outcomes has been broadly studied, and body composition has thus become an accepted risk factor. As this valuable metabolic information can easily be extracted from CT images, there is a growing demand for automatic software solutions. In this study, we for the first time use an already established fully automatic PACS-integrated AI-based software solution for survival analysis of cancer patients. Individual body composition analysis can be performed without transfer of any critical patient data to external software, and the additional metabolic information can be extracted without the need for further examination and be added to the imaging report by the radiologist.

For the first time, this study uses a PACS-integrated AI-based body composition analysis tool to predict survival in patients with pancreatic adenocarcinoma. Besides the known influence of sarcopenia on survival, our results provide evidence that increased visceral fat is a negative predictor of survival. Moreover, we show that sarcopenia has a greater impact in patients who undergo surgery compared with patients undergoing nonsurgical treatment only. We believe that in the future imaging predictors from routine CT might be used to prevent negative clinical outcomes, e.g., by providing adequate protein diet and exercise training in sarcopenic patients. These treatment options might improve patient's physiological fitness for surgery and chemotherapy, and reduce treatment-associated complications.

Our study is limited by the use of a retrospective dataset. The study design prohibits any valid conclusion to be drawn regarding a potential causal relationship between tumor burden and sarcopenia. Even though multiple retrospective studies have shown the usefulness of imaging-based body composition analysis, this study does not provide an evaluation of the patient's functional status such as grip strength measurements. Even though our study population is comparatively large, the results should be compared with conventional parameters including body impedance and be confirmed in a prospective trial. Tumor burden was not determined in this study cohort and could have also affected outcomes. Finally, as many patients are referred to our interdisciplinary cancer center for evaluation of surgical treatment options, there might be a selection bias towards a healthier study population.

## 5. Conclusions

AI-based body composition analysis in pancreatic adenocarcinoma provides important metabolic information for predicting patient survival. Especially if surgery is performed the presence of sarcopenia and a reduced muscle mass are unfavorable imaging predictors and should warrant additional special care to improve outcome. Moreover, a higher amount of visceral fat appears to be associated with poorer survival.

**Author Contributions:** Conceptualization, N.L.B., U.F., D.G. and U.P.; methodology, N.L.B.; software, D.G.; validation, N.L.B. and D.G.; formal analysis, N.L.B. and D.G.; investigation, N.L.B., D.G. and C.C.M.N.; resources, D.G. and U.P.; data curation, N.L.B.; writing—original draft preparation, N.L.B.; writing—review and editing, S.S., C.M., U.P., T.A.A., T.M. and D.G.; visualization, N.L.B.; supervision,

D.G., U.P. and U.F.; project administration, T.A.A. and N.L.B. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** This research received no external funding.

**Institutional Review Board Statement:** The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki and was approved by the Institutional Review Board of Charité Berlin (internal registration number: EA4/152/20, 21 August 2020).

**Informed Consent Statement:** Patient consent was waived due to the retrospective study design.

**Data Availability Statement:** The data presented in this study are available on request from the corresponding author.

**Acknowledgments:** We acknowledge support from the German Research Foundation (DFG) and the Open Access Publication Fund of Charité—Universitätsmedizin Berlin.

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest.

## References

1. Sung, H.; Ferlay, J.; Siegel, R.L.; Laversanne, M.; Soerjomataram, I.; Jemal, A.; Bray, F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J. Clin.* **2021**, *71*, 209–249. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Kunzmann, V.; Siveke, J.T.; Algül, H.; Goekkurt, E.; Siegler, G.; Martens, U.; Waldschmidt, D.; Pelzer, U.; Fuchs, M.; Kullmann, F.; et al. Nab-paclitaxel plus gemcitabine versus nab-paclitaxel plus gemcitabine followed by FOLFIRINOX induction chemotherapy in locally advanced pancreatic cancer (NEOLAP-AIO-PAK-0113): A multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* **2021**, *6*, 128–138. [[CrossRef](#)]
3. Hackert, T.; Sachsenmaier, M.; Hinz, U.; Schneider, L.; Michalski, C.W.; Springfield, C.; Strobel, O.; Jäger, D.; Ulrich, A.; Büchler, M.W. Locally Advanced Pancreatic Cancer: Neoadjuvant Therapy With Folfirinox Results in Resectability in 60% of the Patients. *Ann. Surg.* **2016**, *264*, 457–463. [[CrossRef](#)]
4. Mizrahi, J.D.; Surana, R.; Valle, J.W.; Shroff, R.T. Pancreatic cancer. *Lancet* **2020**, *395*, 2008–2020. [[CrossRef](#)]
5. Ryan, D.P.; Hong, T.S.; Bardeesy, N. Pancreatic adenocarcinoma. *N. Engl. J. Med.* **2014**, *371*, 1039–1049. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
6. Moore, A.; Donahue, T. Pancreatic Cancer. *JAMA* **2019**, *322*, 1426. [[CrossRef](#)]
7. Yuan, C.; Babic, A.; Khalaf, N.; Nowak, J.A.; Brais, L.K.; Rubinson, D.A.; Ng, K.; Aguirre, A.J.; Pandharipande, P.V.; Fuchs, C.S.; et al. Diabetes, Weight Change, and Pancreatic Cancer Risk. *JAMA Oncol.* **2020**, *6*, e202948. [[CrossRef](#)]
8. Newman, A.B.; Lee, J.S.; Visser, M.; Goodpaster, B.H.; Kritchevsky, S.B.; Tylavsky, F.A.; Nevitt, M.; Harris, T.B. Weight change and the conservation of lean mass in old age: The Health, Aging and Body Composition Study. *Am. J. Clin. Nutr.* **2005**, *82*, 872–878; quiz 915–876. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
9. Prado, C.M.; Wells, J.C.; Smith, S.R.; Stephan, B.C.; Siervo, M. Sarcopenic obesity: A Critical appraisal of the current evidence. *Clin. Nutr.* **2012**, *31*, 583–601. [[CrossRef](#)]
10. Fletcher, J.G.; Wiersema, M.J.; Farrell, M.A.; Fidler, J.L.; Burgart, L.J.; Koyama, T.; Johnson, C.D.; Stephens, D.H.; Ward, E.M.; Harmsen, W.S. Pancreatic malignancy: Value of arterial, pancreatic, and hepatic phase imaging with multi-detector row CT. *Radiology* **2003**, *229*, 81–90. [[CrossRef](#)]
11. Brook, O.R.; Gourtsoyianni, S.; Brook, A.; Siewert, B.; Kent, T.; Raptopoulos, V. Split-bolus spectral multidetector CT of the pancreas: Assessment of radiation dose and tumor conspicuity. *Radiology* **2013**, *269*, 139–148. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. Chen, F.M.; Ni, J.M.; Zhang, Z.Y.; Zhang, L.; Li, B.; Jiang, C.J. Presurgical Evaluation of Pancreatic Cancer: A Comprehensive Imaging Comparison of CT Versus MRI. *AJR Am. J. Roentgenol.* **2016**, *206*, 526–535. [[CrossRef](#)]
13. Al-Hawary, M.M.; Francis, I.R.; Chari, S.T.; Fishman, E.K.; Hough, D.M.; Lu, D.S.; Macari, M.; Megibow, A.J.; Miller, F.H.; Mortelet, K.J.; et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma radiology reporting template: Consensus statement of the Society of Abdominal Radiology and the American Pancreatic Association. *Radiology* **2014**, *270*, 248–260. [[CrossRef](#)]
14. Sultana, R.N.; Sabag, A.; Keating, S.E.; Johnson, N.A. The Effect of Low-Volume High-Intensity Interval Training on Body Composition and Cardiorespiratory Fitness: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Med.* **2019**, *49*, 1687–1721. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Keating, S.E.; Johnson, N.A.; Mielke, G.I.; Coombes, J.S. A systematic review and meta-analysis of interval training versus moderate-intensity continuous training on body adiposity. *Obes. Rev.* **2017**, *18*, 943–964. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. Beetz, N.L.; Maier, C.; Segger, L.; Shnayien, S.; Trippel, T.D.; Geisel, D.; Fehrenbach, U. First PACS-integrated, artificial intelligence-based software tool for rapid and fully automatic analysis of body composition from CT in clinical routine. *JCSM Clin. Rep.* **2021**, *7*, 3–11. [[CrossRef](#)]
17. Cespedes Feliciano, E.M.; Popuri, K.; Cobzas, D.; Baracos, V.E.; Beg, M.F.; Khan, A.D.; Ma, C.; Chow, V.; Prado, C.M.; Xiao, J.; et al. Evaluation of automated computed tomography segmentation to assess body composition and mortality associations in cancer patients. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle* **2020**, *11*, 1258–1269. [[CrossRef](#)]

18. Cruz-Jentoft, A.J.; Baeyens, J.P.; Bauer, J.M.; Boirie, Y.; Cederholm, T.; Landi, F.; Martin, F.C.; Michel, J.P.; Rolland, Y.; Schneider, S.M.; et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* **2010**, *39*, 412–423. [[CrossRef](#)]
19. Prado, C.M.; Lieffers, J.R.; McCargar, L.J.; Reiman, T.; Sawyer, M.B.; Martin, L.; Baracos, V.E. Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: A population-based study. *Lancet Oncol.* **2008**, *9*, 629–635. [[CrossRef](#)]
20. Kofler, M.; Reinstadler, S.J.; Mayr, A.; Stastny, L.; Reindl, M.; Dumfarth, J.; Dachs, T.M.; Wachter, K.; Rustenbach, C.J.; Friedrich, G.; et al. Prognostic implications of psoas muscle area in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Eur. J. Cardio-Thorac. Surg.* **2019**, *55*, 210–216. [[CrossRef](#)]
21. Canoy, D.; Boekholdt, S.M.; Wareham, N.; Luben, R.; Welch, A.; Bingham, S.; Buchan, I.; Day, N.; Khaw, K.T. Body fat distribution and risk of coronary heart disease in men and women in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition in Norfolk cohort: A population-based prospective study. *Circulation* **2007**, *116*, 2933–2943. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
22. Beetz, N.L.; Maier, C.; Shnayien, S.; Trippel, T.D.; Gehle, P.; Fehrenbach, U.; Geisel, D. Artificial intelligence-based analysis of body composition in Marfan: Skeletal muscle density and psoas muscle index predict aortic enlargement. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle* **2021**, *12*, 993–999. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Fehrenbach, U.; Wuensch, T.; Gabriel, P.; Segger, L.; Yamaguchi, T.; Auer, T.A.; Beetz, N.L.; Denecke, C.; Kröll, D.; Raakow, J.; et al. CT Body Composition of Sarcopenia and Sarcopenic Obesity: Predictors of Postoperative Complications and Survival in Patients with Locally Advanced Esophageal Adenocarcinoma. *Cancers* **2021**, *13*, 2921. [[CrossRef](#)]
24. Chan, M.Y.; Chok, K.S.H. Sarcopenia in pancreatic cancer-effects on surgical outcomes and chemotherapy. *World J. Gastrointest. Oncol.* **2019**, *11*, 527–537. [[CrossRef](#)]
25. Mintziras, I.; Miligkos, M.; Wächter, S.; Manoharan, J.; Maurer, E.; Bartsch, D.K. Sarcopenia and sarcopenic obesity are significantly associated with poorer overall survival in patients with pancreatic cancer: Systematic review and meta-analysis. *Int. J. Surg.* **2018**, *59*, 19–26. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Haslam, D.W.; James, W.P. Obesity. *Lancet* **2005**, *366*, 1197–1209. [[CrossRef](#)]
27. Lee, S.Y.; Gallagher, D. Assessment methods in human body composition. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* **2008**, *11*, 566–572. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
28. Agostini, A.; Borgheresi, A.; Mari, A.; Floridi, C.; Bruno, F.; Carotti, M.; Schicchi, N.; Barile, A.; Maggi, S.; Giovagnoni, A. Dual-energy CT: Theoretical principles and clinical applications. *Radiol. Med.* **2019**, *124*, 1281–1295. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
29. Fakhrawi, D.H.; Beeson, L.; Libanati, C.; Feleke, D.; Kim, H.; Quansah, A.; Darnell, A.; Lammi-Keefe, C.J.; Cordero-MacIntyre, Z. Comparison of body composition by bioelectrical impedance and dual-energy X-ray absorptiometry in overweight/obese postmenopausal women. *J. Clin. Densitom.* **2009**, *12*, 238–244. [[CrossRef](#)]
30. Gibson, D.J.; Burden, S.T.; Strauss, B.J.; Todd, C.; Lal, S. The role of computed tomography in evaluating body composition and the influence of reduced muscle mass on clinical outcome in abdominal malignancy: A systematic review. *Eur. J. Clin. Nutr.* **2015**, *69*, 1079–1086. [[CrossRef](#)]
31. Faron, A.; Sprinkart, A.M.; Kuetting, D.L.R.; Feisst, A.; Isaak, A.; Endler, C.; Chang, J.; Nowak, S.; Block, W.; Thomas, D.; et al. Body composition analysis using CT and MRI: Intra-individual intermodal comparison of muscle mass and myosteatosis. *Sci. Rep.* **2020**, *10*, 11765. [[CrossRef](#)]
32. Mourtzakis, M.; Prado, C.M.; Lieffers, J.R.; Reiman, T.; McCargar, L.J.; Baracos, V.E. A practical and precise approach to quantification of body composition in cancer patients using computed tomography images acquired during routine care. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* **2008**, *33*, 997–1006. [[CrossRef](#)]
33. Fearon, K.; Strasser, F.; Anker, S.D.; Bosaeus, I.; Bruera, E.; Fainsinger, R.L.; Jatoi, A.; Loprinzi, C.; MacDonald, N.; Mantovani, G.; et al. Definition and classification of cancer cachexia: An international consensus. *Lancet Oncol.* **2011**, *12*, 489–495. [[CrossRef](#)]
34. Gruber, E.S.; Jomrich, G.; Tamandl, D.; Gnant, M.; Schindl, M.; Sahora, K. Sarcopenia and sarcopenic obesity are independent adverse prognostic factors in resectable pancreatic ductal adenocarcinoma. *PLoS ONE* **2019**, *14*, e0215915. [[CrossRef](#)]
35. Centonze, L.; Di Sandro, S.; Lauterio, A.; De Carlis, R.; Botta, F.; Mariani, A.; Bagnardi, V.; De Carlis, L. The Impact of Sarcopenia on Postoperative Course following Pancreatoduodenectomy: Single-Center Experience of 110 Consecutive Cases. *Dig. Surg.* **2020**, *37*, 312–320. [[CrossRef](#)]
36. Wagner, D.; Büttner, S.; Kim, Y.; Gani, F.; Xu, L.; Margonis, G.A.; Amini, N.; Kamel, I.R.; Pawlik, T.M. Clinical and morphometric parameters of frailty for prediction of mortality following hepatopancreaticobiliary surgery in the elderly. *Br. J. Surg.* **2016**, *103*, e83–e92. [[CrossRef](#)]
37. Wagner, D.; Marsoner, K.; Tomberger, A.; Haybaeck, J.; Haas, J.; Werkgartner, G.; Cerwenka, H.; Bacher, H.; Mischinger, H.J.; Kornprat, P. Low skeletal muscle mass outperforms the Charlson Comorbidity Index in risk prediction in patients undergoing pancreatic resections. *Eur. J. Surg. Oncol.* **2018**, *44*, 658–663. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
38. Choi, Y.; Oh, D.Y.; Kim, T.Y.; Lee, K.H.; Han, S.W.; Im, S.A.; Kim, T.Y.; Bang, Y.J. Skeletal Muscle Depletion Predicts the Prognosis of Patients with Advanced Pancreatic Cancer Undergoing Palliative Chemotherapy, Independent of Body Mass Index. *PLoS ONE* **2015**, *10*, e0139749. [[CrossRef](#)]
39. Ninomiya, G.; Fujii, T.; Yamada, S.; Yabusaki, N.; Suzuki, K.; Iwata, N.; Kanda, M.; Hayashi, M.; Tanaka, C.; Nakayama, G.; et al. Clinical impact of sarcopenia on prognosis in pancreatic ductal adenocarcinoma: A retrospective cohort study. *Int. J. Surg.* **2017**, *39*, 45–51. [[CrossRef](#)]

40. Pipek, L.Z.; Baptista, C.G.; Nascimento, R.F.V.; Taba, J.V.; Suzuki, M.O.; do Nascimento, F.S.; Martines, D.R.; Nii, F.; Iuamoto, L.R.; Carneiro-D'Albuquerque, L.A.; et al. The impact of properly diagnosed sarcopenia on postoperative outcomes after gastrointestinal surgery: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* **2020**, *15*, e0237740. [[CrossRef](#)]
41. van de Bool, C.; Rutten, E.P.A.; van Helvoort, A.; Franssen, F.M.E.; Wouters, E.F.M.; Schols, A. A randomized clinical trial investigating the efficacy of targeted nutrition as adjunct to exercise training in COPD. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle* **2017**, *8*, 748–758. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
42. Naito, T.; Mitsunaga, S.; Miura, S.; Tatematsu, N.; Inano, T.; Mouri, T.; Tsuji, T.; Higashiguchi, T.; Inui, A.; Okayama, T.; et al. Feasibility of early multimodal interventions for elderly patients with advanced pancreatic and non-small-cell lung cancer. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle* **2019**, *10*, 73–83. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
43. Hsu, T.H.; Schawkat, K.; Berkowitz, S.J.; Wei, J.L.; Makoyeva, A.; Legare, K.; DeCicco, C.; Paez, S.N.; Wu, J.S.H.; Szolovits, P.; et al. Artificial intelligence to assess body composition on routine abdominal CT scans and predict mortality in pancreatic cancer- A recipe for your local application. *Eur. J. Radiol.* **2021**, *142*, 109834. [[CrossRef](#)]
44. Li, C.W.; Yu, K.; Shyh-Chang, N.; Jiang, Z.; Liu, T.; Ma, S.; Luo, L.; Guang, L.; Liang, K.; Ma, W.; et al. Pathogenesis of sarcopenia and the relationship with fat mass: Descriptive review. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle* **2022**, *13*, 781–794. [[CrossRef](#)]
45. Murton, A.J.; Marimuthu, K.; Mallinson, J.E.; Selby, A.L.; Smith, K.; Rennie, M.J.; Greenhaff, P.L. Obesity Appears to Be Associated With Altered Muscle Protein Synthetic and Breakdown Responses to Increased Nutrient Delivery in Older Men, but Not Reduced Muscle Mass or Contractile Function. *Diabetes* **2015**, *64*, 3160–3171. [[CrossRef](#)]
46. Powell-Wiley, T.M.; Poirier, P.; Burke, L.E.; Després, J.P.; Gordon-Larsen, P.; Lavie, C.J.; Lear, S.A.; Ndumele, C.E.; Neeland, I.J.; Sanders, P.; et al. Obesity and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* **2021**, *143*, e984–e1010. [[CrossRef](#)]

## 5 Diskussion der eigenen Arbeiten

Die individualisierte Bildgebung der Zukunft mit ergänzenden metabolischen Informationen in der klinischen Routine zur Prävention negativer Ausgänge gewinnt aufgrund der demographischen Entwicklung und des steigenden Kostendrucks auf das Gesundheitssystem eine zunehmende Bedeutung<sup>95,96</sup>. Der Radiologie kommt in diesem Zusammenhang eine zentrale Position zu, da eine zunehmende Anzahl von Personen diagnostische Bildgebung erhalten und mögliche Bildgebungsprädiktoren für die Gebrechlichkeit identifiziert werden können<sup>97,98</sup>. Opportunistische Screenings, die automatisiert eine Identifikation von Risikofaktoren in der Bildgebung erlauben würden, sind bisher noch nicht etabliert, obwohl die metabolischen Informationen zur Körperzusammensetzung bereits in vielen Bilddatensätzen vorhanden sind<sup>99,100</sup>. Ganz im Sinne der Digital Health sollen die vorgelegten Forschungsarbeiten einen Mehrwert darstellen, indem durch eine automatisierte und digitalisierte Analyse der Körperzusammensetzung aus bereits vorhandenen Bilddaten bisher ungenutzte Informationen verfügbar werden.

### 5.1 Weltweit erste PACS-integrierte und auf Künstlicher Intelligenz-basierte Analyse der Körperzusammensetzung

In der ersten Forschungsarbeit wurde weltweit zum ersten Mal eine bereits im PACS-integrierte und auf KI-basierte Analyse der Körperzusammensetzung trainiert und validiert. Dabei konnte gezeigt werden, dass im Vergleich zu bereits etablierten semi-manuellen Methoden die automatisierte KI-basierte Analyse der Körperzusammensetzung übereinstimmende Ergebnisse bei gleichzeitig signifikant schnellerer Bildsegmentierung liefert<sup>31</sup>. Obwohl die Analyse der Körperzusammensetzung aus der CT-Bildgebung auf Höhe des dritten Lendenwirbelkörpers ein akzeptierter Referenzstandard ist, blieb ihre Anwendung bisher aufgrund des hohen Zeitaufwands auf nur kleinere Kohorten begrenzt<sup>41,101</sup>.

Zu den am häufigsten angewendeten Software-Lösungen mit semi-manueller Segmentierung gehören beispielsweise SliceOmatic (Tomovision, Kanada), Horos (Horos Project, Horosproject.org) und OsiriX (Pixmeo, Genf, Schweiz)<sup>102</sup>. Vor kurzem konnten Bridge et al. und Koitka et al. belegen, dass die automatisierte Gewebesegmentierung mittels neuronaler Netzwerke mit hoher Akkuratessse möglich ist<sup>42,103</sup>. Im Gegensatz zu diesen externen semi-manuellen und automatisierten Software-Lösungen bietet die hier neu etablierte vollständig automatisierte Bildsegmentierungsmethode mit Detektion des dritten Lendenwirbelkörpers zur Analyse der Körperzusammensetzung den großen Vorteil, dass sie bereits im PACS integriert

ist und somit ein Datentransfer nicht notwendig ist. Dadurch wird der Zeitaufwand weiter drastisch reduziert und die möglichen datenschutzrechtlichen Bedenken minimiert<sup>104</sup>.

Durch die KI-basierte und PACS-integrierte Analyse der Körperzusammensetzung wurde eine wichtige Hürde genommen, um zukünftig standardmäßig ergänzende metabolische Informationen aus Bilddaten der Patienten und Patientinnen zu gewinnen, wenn sie eine CT-Untersuchung des Abdomens erhalten. Diese individuellen Parameter der Körperzusammensetzung könnten im Rahmen eines opportunistischen Screenings bei Patienten und Patientinnen in der klinischen Routine genutzt werden, um aus der Bildgebung Prädiktoren für die negative klinische Ausgänge zu identifizieren und gezielte Präventionsmaßnahmen einzuleiten<sup>105</sup>. Da beispielsweise die Identifikation von Sarkopenie eine erhöhte peri-operative Mortalität und Morbidität bei onkologischen Patienten und Patientinnen vorhersagen kann, sollte die Bildgebung der Zukunft auf mögliche Risikofaktoren aufmerksam machen, um im Rahmen einer individualisierten Patientenversorgung mittels präventiver Therapiemaßnahmen die medizinische Versorgung zu verbessern<sup>106</sup>.

## 5.2 Festlegung eines spezifischen Endpunkts zur Analyse der klinischen Relevanz der Künstlichen Intelligenz-basierten Körperzusammensetzung

Die zweite Forschungsarbeit zum Vergleich zweier Messmethoden diene der besseren Definition eines spezifischen Endpunkts<sup>107</sup>. Denn um die klinische Relevanz der Körperzusammensetzung abschätzen zu können, werden klar definierte Endpunkte benötigt<sup>108</sup>. Während einige Endpunkte – wie zum Beispiel der Tod bei onkologischen Patienten und Patientinnen oder peri-operative Komplikationen bei chirurgischen Patienten und Patientinnen – relativ leicht erhoben werden können, ist die Messung anderer klinischer Endpunkte nicht klar definiert<sup>109</sup>.

Ein wichtigstes Beispiel ist das Marfan-Syndrom und verwandte Erkrankungen, bei denen es einer besonders genauen Messung in der Bildgebung bedarf<sup>110</sup>. Denn bereits bei einer Zunahme des Aortendurchmessers von nur  $\geq 2$  mm pro Jahr wird generell eine operative Versorgung empfohlen, um das Risiko einer Aortendissektion/-ruptur zu reduzieren<sup>111</sup>. Daher bedarf es einer hoher Messgenauigkeit, um sicher zu stellen, dass richtige Therapieentscheidungen bei der potenziell lebensbedrohlichen genetischen Aortenerkrankung getroffen werden können. Bei diesen Erkrankten werden als bildgebende Verfahren zum Monitoring der Aorta am häufigsten die CT-Angiographie und die TTE genutzt<sup>86,112</sup>. Alternativ kann eine MRT durchgeführt werden, obwohl deren Verwendung aufgrund höherer Kosten, längeren Untersuchungszeiten und begrenzter Verfügbarkeit meistens jüngeren Erkrankten vorbehalten bleibt<sup>113</sup>. Aufgrund

der repetitiven Untersuchungen im Rahmen des Monitorings bei Marfan-Syndrom, sollten aus Strahlenschutzgründen und des meistens relativ jungen Alters der Erkrankten dosisreduzierende Techniken und Protokolle in der CT-Bildgebung zum Einsatz kommen<sup>114</sup>. Da es keine einheitlichen Regeln für die Messung der Aorta bei Personen mit Marfan-Syndrom und verwandten Erkrankungen gibt, können die Messwerte je nach Institution und Bildgebungsmodalität stark voneinander abweichen<sup>115</sup>.

In der vorlegten Studie konnte gezeigt werden, dass die Messungen des Aortendurchmessers im Rahmen des Monitorings bei Personen mit Marfan-Syndrom und verwandten Erkrankungen mittels CT-Angiographie und TTE große Unterschiede aufweisen. Für die Definition des Endpunkts „progressive Aortendilatation“ bei einer Zunahme des Aortendurchmessers von  $\geq 2$  mm, welcher in der Konsequenz häufig die Empfehlung eines operativen Aortenersatzes mit sich zieht, sollten daher die CT-Messungen gegenüber der TTE als klinisch akzeptierter Goldstandard bevorzugt werden. Dabei weist die Studie zwei Besonderheiten auf: (i) erstens konnte aufgrund der engen Kooperation mit dem Marfan-Zentrum der Charité ein vergleichsweise großes Kollektiv von über 100 Erkrankten mit den seltenen genetischen Aortenerkrankungen eingeschlossen werden und (ii) zweitens wurden die Messmethoden zum Monitoring der Aortendurchmesser erstmalig mittels Bland-Altman-Grafiken verglichen. Letzteres ist bedeutsam, da andere Studien zum Vergleich verschiedener Methoden zur Messung der Aortendurchmesser in der Bildgebung lediglich Korrelationsanalysen nutzten<sup>87,116,117</sup>.

Dabei ist eine gute Korrelation der Messwerte nicht gleichbedeutend mit einer hohen Übereinstimmung, welche mittels Bland-Altman-Grafiken dargestellt werden kann<sup>90</sup>. Ein weiterer Schwachpunkt anderer zitierter Studien zur Messung des Aortendurchmessers mittels verschiedener Bildgebungsmodalitäten ist der Vergleich von Mittelwertdifferenzen des gesamten Kollektivs. Als gutes Beispiel kann dabei die vorgestellte Studie dienen: so betrug zwar der mittlere Durchmesser des Aortensinus aller Erkrankten 41,1 mm in der CT-Messung und nahezu identisch 41,0 mm in der TTE-Messung. Jedoch enthüllten die Bland-Altman-Grafiken bedeutsame individuelle Messunterschiede, die für das Monitoring einer potenziell lebensbedrohlichen Krankheit sehr bedeutsam sind. Diese wichtigen individuellen Messunterschiede werden durch den alleinigen Vergleich von Mittelwertdifferenzen innerhalb einer Studienkohorte cachtet<sup>118</sup>.

### 5.3 Klinische Relevanz der Künstlichen Intelligenz-basierten Körperzusammensetzung bei kardiovaskulären Patienten und Patientinnen mit Marfan-Syndrom

Nach den wissenschaftlichen Vorarbeiten zur erfolgreichen Integration der KI-basierten Analyse der Körperzusammensetzung in das PACS und dem Vergleich der Messmethoden zur korrekten Bestimmung des Aortendurchmessers, wurde es nun möglich, den Einfluss der Körperzusammensetzung auf den Endpunkt progressive Aortendilatation bei Personen mit Marfan-Syndrom zu untersuchen<sup>119</sup>.

In der dritten Forschungsarbeit zeigten die Ergebnisse, dass sich anhand der KI-basierten Analyse der Körperzusammensetzung bei Marfan-Erkrankten eine progressive Aortendilatation vorhersagen lässt. Diejenigen Personen, die eine erhöhte Muskeldichte und einen höheren PMI aufwiesen, hatten ein signifikant höheres Risiko für eine progressive Aortendilatation in der Verlaufskontrolle. Obwohl andere Studien den Einfluss von Markern der Körperzusammensetzung wie Muskelschwund und Übergewicht bei kardiovaskulären Erkrankungen untersucht haben, wurde in dieser Studie erstmals der Einfluss der Körperzusammensetzung bei Marfan-Syndrom untersucht und erstmals mittels KI-basierter Bildsegmentierung durchgeführt<sup>120,121</sup>.

Im Gegensatz zu den bisher beobachteten protektiven Effekten einer guten Körpermuskulatur bei verschiedenen kardiovaskulären Erkrankungen, scheint bei Marfan-Syndrom eine höhere Muskeldichte und ein größerer Psoasmuskel mit negativen Auswirkungen assoziiert zu sein<sup>122-125</sup>. Bemerkenswert ist zudem, dass die Muskeldichte und der PMI mit der individuellen körperlichen Fitness und dem individuellen Aktivitätslevel korrelieren<sup>19,126</sup>. Generell wird Personen mit Marfan-Syndrom und relevanter Aortendilatation empfohlen, anstrengende Aktivitäten, insbesondere Kontaktsportarten und isometrische Übungen (wie Gewichtheben und Liegestütze), zu vermeiden, weil hierdurch eine progressive Aortendilatation und eine akute Aortendissektion als mögliche Komplikationen zu befürchten ist<sup>127</sup>.

Da die CT-Angiographie der gesamten Aorta problemlos die ergänzende KI-basierte Analyse der Körperzusammensetzung auf Höhe des dritten Lendenwirbelkörpers zulässt, kann die Studie dazu beitragen, im Rahmen des Monitorings bei Patienten und Patientinnen mit Marfan-Syndrom frühzeitig Risikofaktoren für eine progressive Aortendilatation zu identifizieren. Besteht aufgrund der KI-basierten Analyse der Körperzusammensetzung der Verdacht auf ein erhöhtes Risiko für eine potenziell lebensbedrohliche progressive Aortendilatation, können beispielsweise Empfehlungen zur Auswahl der Sportart und des Zeitpunkts der chirurgischen Versorgung einen wichtigen klinischen Einfluss haben<sup>128,129</sup>.



#### 5.4 Klinische Relevanz der Künstlichen Intelligenz-basierten Körperzusammensetzung bei Empfängern von Nierentransplantaten im Rahmen des „Eurotransplant Senior Program“

Während in der Studie zur Identifikation von Risikofaktoren bei Marfan-Erkrankten vor allem junge Menschen betroffen waren, zeigt die vierte Forschungsarbeit, dass auch bei älteren Menschen die Körperzusammensetzung einen Einfluss auf klinische Ausgänge haben kann<sup>130</sup>. In einer interdisziplinären Studie und in Kooperation mit dem Unispital Zürich konnte erstmals gezeigt werden, dass bei älteren Empfängern von Nierentransplantaten die Parameter der KI-basierten Körperzusammensetzung PMI, SMI und Sarkopenie das 1-Jahres-Transplantatüberleben beeinflussen. Dagegen spielen vermehrtes Fettgewebe und Adipositas weniger für das Transplant-Kurzzeitüberleben, sondern eher für das Transplantat-Langzeitüberleben von drei bis fünf Jahren nach erfolgter Transplantation eine wichtige Rolle. In der Tat ist die Bedeutung von Sarkopenie und Übergewicht als Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen und verlängerte post-operative Genesung bereits bekannt<sup>122-125</sup>. Bei älteren Empfängern von Nierentransplantaten könnte sich die wichtige Rolle der reduzierten Muskelmasse für das Transplantat-Überleben vor allem durch peri-operative Komplikationen erklären lassen. Längerfristig werden die Parameter der Körpermuskulatur durch eine erhöhte Fettmasse als wichtiger Risikofaktor abgelöst. Passenderweise konnte in einer Studie von Manabe et al. gezeigt werden, dass erhöhtes viszerales Fettgewebe signifikant mit einer progressiven Verschlechterung der Nierenfunktion korreliert<sup>131</sup>.

Eine wichtige weitere Erkenntnis aus dieser Kohorte ist, dass das 1-Jahres-, 3-Jahres-, und 5-Jahres-Überleben der Empfänger nicht signifikant beeinflusst wird, während die KI-basierte Körperzusammensetzung einen Einfluss auf das Transplantat-Überleben zu haben scheint. Eine mögliche Erklärung könnte darin liegen, dass insbesondere ältere Nierentransplantat-Empfänger im „Eurotransplant Senior Program“ an zahlreichen weiteren Komorbiditäten wie koronare Herzerkrankung, Diabetes mellitus und arterielle Hypertonie leiden<sup>132,133</sup>. Da diese Komorbiditäten jeweils selbst wichtige Risikofaktoren für die Mortalität darstellen, ist der Einfluss der Körperzusammensetzung für die Risikostratifikation möglicherweise weniger relevant.

#### 5.5 Klinische Relevanz der Künstlichen Intelligenz-basierten Körperzusammensetzung bei onkologischen Patienten und Patientinnen mit Pankreaskarzinom

In der fünften Forschungsarbeit wurde der Einfluss der Körperzusammensetzung bei Patienten und Patientinnen mit Pankreaskarzinom auf das Überleben untersucht<sup>134</sup>. Obwohl sich mit der Kombination der Chemotherapeutika Folinsäure, 5-Fluorouracil, Irinotecan und Oxaliplatin

(FOLFIRINOX) die Rate an potenziell operablen Befunden nach neoadjuvanter Therapie erhöht hat, bleibt die Prognose mit einer 5-Jahren-Überlebensrate von 10 Prozent denkbar schlecht<sup>135-137</sup>. Da die CT standardmäßig in der initialen Bildgebung zur Tumorausbreitung genutzt wird, kann die KI-basierte Analyse der Körperzusammensetzung ergänzende metabolische Informationen liefern.

Bei Erkrankten mit lokal begrenztem Pankreaskarzinom konnten Ninomiya et al. zeigen, dass die Sarkopenie ein negativer Prädiktor für klinische Ausgänge ist, während Choi et al. berichtet haben, dass Sarkopenie bei lokal fortgeschrittenem und metastasiertem Pankreaskarzinom mit einer erhöhten Sterblichkeit verbunden ist<sup>138,139</sup>. In unserer Kohorte konnten wir zeigen, dass der Einfluss der Sarkopenie bei Patienten und Patientinnen, die eine chirurgische Behandlung erhalten hatten, größer ist als bei solchen, die keine chirurgische Behandlung erhalten hatten. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen kann dadurch erklärt werden, dass Sarkopenie als ein Risikofaktor für peri-operative Komplikationen, Morbidität und Mortalität gilt<sup>140,141</sup>. Im weiteren Verlauf von drei Jahren wurde die Sarkopenie zu einem ebenso bedeutsamen prognostischen Faktor für das Überleben der Erkrankten wie die Durchführung einer chirurgischen Behandlung.

Erneut zeigen diese Ergebnisse, dass die KI-basierte Analyse der Körperzusammensetzung einen wichtigen Beitrag zur Prognose und Risikostratifikation leisten kann. Um die Prävention negativer Ausgänge bei diesen Krebserkrankten zu verbessern, könnten gezielte Nahrungsumstellungen und körperliche Trainingsprogramme das Ausmaß des Muskelschwundes und die damit assoziierten negativen Folgen reduzieren<sup>142,143</sup>.

## 5.6 Bedeutung der Forschungsarbeiten

Die Integration neuer technischer Möglichkeiten zur digitalen und automatisierten Auswertung von bereits vorhandenen Bilddaten ist ein wichtiges Ziel dieser Forschungsarbeiten. Dafür wurde als erstes eine KI-basierte Analyse der Körperzusammensetzung trainiert und validiert, die schließlich für die direkte Anwendung im PACS genutzt werden konnte. Damit steht Forschenden weltweit erstmalig die Möglichkeit zur Verfügung, ohne einen Datentransfer von sensiblen Bilddaten und ohne ergänzende externe Software-Lösungen die Analyse der Körperzusammensetzung in der klinischen Routine zu ermöglichen<sup>31</sup>.

Die Analyse der Körperzusammensetzung in der klinischen Routine zur Detektion von Sarkopenie, reduzierter oder erhöhter Muskeldichte sowie reduzierter oder erhöhter viszeraler beziehungsweise subkutaner Fettmenge kann für opportunistische Screenings genutzt werden und stellt damit einen wichtigen Mehrwert der radiologischen Bildgebung für die Präzisionsmedizin dar. Durch die systematische Analyse der Körperzusammensetzung kann

zukünftig die radiologische Diagnostik ähnlich wie bei anderen nützlichen bildbasierten Biomarkern wie der Agatston-Score bei der Erstellung von Risikostratifizierung und der Vorhersage zukünftiger positiver oder negativer Ereignisse hilfreich sein<sup>144</sup>. Wichtig ist dabei, dass für die Analyse dieser möglichen Effekte der Körperzusammensetzung Endpunkte korrekt definiert werden. In diesem Zusammenhang konnte die Forschungsarbeit zu den verschiedenen Messmethoden bei Marfan-Syndrom erstmalig mittels Bland-Altman-Plots zeigen, dass die Messungen des Aortendurchmessers vorzugsweise mittels CT-Angiographie durchgeführt werden sollten. Damit wurde der Endpunkt „progressive Aortendilatation“ anhand der CT-Messungen und nicht mittels der TTE-Messungen festgelegt.

In den vorliegenden Studien konnte gezeigt werden, dass sich kardiovaskuläre Ereignisse (progressive Aortendilatation bei Personen mit Marfan-Syndrom) und Mortalität (sowohl bei chirurgisch als auch nicht-chirurgisch behandelten Patienten und Patientinnen mit Pankreaskarzinom) anhand der KI-basierten Parameter der Körperzusammensetzung vorhersagen lassen<sup>119,134</sup>. Besonders hervorzuheben ist dabei, dass diese ergänzenden Informationen ohne zusätzliche Belastung der Patienten und Patientinnen gewonnen werden können, da die Bildgebung mittels CT im Rahmen der klinischen Routine erfolgt. Darüber hinaus ist hierbei sowohl der personelle als auch technische Aufwand gering, wodurch von einem günstigen Kosten-Nutzen-Verhältnis ausgegangen werden kann.

Bisher ist die routinemäßige Analyse der Körperzusammensetzung in der CT-Bildgebung noch nicht etabliert. Neben den technischen Herausforderungen ist zu bedenken, dass bisher nur wenige Referenzwerte für die Abweichung der individuellen Körperzusammensetzungen bestehen. Entsprechend der Empfehlung der “European Working Group on Sarcopenia in Older People” wurde in unseren Studien der Grenzwert für das Vorhandensein von Sarkopenie geschlechtsspezifisch angewandt<sup>145</sup>. Bei Frauen wurde der Grenzwert für den SMI von  $\leq 38,5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  und bei Männern der Grenzwert für den SMI von  $\leq 52,4 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  genutzt, um anhand der Fläche der Skelettmuskulatur auf Höhe des dritten Lendenwirbels das Vorhandensein von Sarkopenie definieren zu können<sup>146</sup>.

Jedoch fehlen bisher bei der Definition von Sarkopenie in der CT-Bildgebung spezifische Referenzwerte für verschiedene Altersklassen und Erkrankungen. Unklar ist zudem, ob es für bestimmte medizinische Kontexte wie zum Beispiel der Bildgebung von ambulanten, stationären und intensivmedizinischen Patienten und Patientinnen eigene Referenzwerte benötigt werden, da der Krankenhausaufenthalt und die häufig damit verbundene Einschränkung von Mobilität und körperlichem Training zu einer Veränderung wichtiger Parameter der Körperzusammensetzung (insbesondere Muskelmasse und Muskeldichte) führen

kann<sup>147</sup>. Durch die vorgestellte KI-basierte und automatisierte Analyse der Körperzusammensetzung wird es nun einfacher, in großen Kohorten unterschiedlichen Alters und mit verschiedenen Erkrankungen spezifischere Referenzwerte zu generieren.

Die Heterogenität der Kohorten in den vorgelegten Studien mit kardiovaskulären und onkologischen Erkrankungen sowie älteren Empfängern von Nierentransplantaten haben gezeigt, dass opportunistische Screenings bei einer Vielzahl von Patienten und Patientinnen einen Mehrwert aus bereits vorhandenen Bilddaten erzeugen können. Obwohl aufgrund der Körperzusammensetzung älteren Kandidaten und Kandidatinnen für eine Nierentransplantation nicht vorenthalten werden sollte, helfen die opportunistischen Screenings, Risikofaktoren für ein reduziertes Organüberleben zu entdecken. Diese können genutzt werden, um durch Präventionsmaßnahmen das bestehende Risiko zu reduzieren<sup>148</sup>. Nach der CT-Untersuchung des Abdomens, die standardmäßig bei älteren potenziellen Empfängern von Nierentransplantaten im Rahmen der Evaluation vor Listung als Organempfänger durchgeführt wird, vergehen häufig Jahre bis zur erfolgreichen Allokation<sup>149,150</sup>. Dies ist begründet in der geringen Anzahl an verfügbaren Spenderorganen. Die jahrelange Wartezeit zwischen der Evaluierung und tatsächlichen Allokation könnte genutzt werden, um sicherzustellen, dass die Patienten und Patientinnen möglichst lange von dem gespendeten Organ profitieren.

Häufig diskutierte Nachteile der Screenings sind unnötige, weitere diagnostische Verfahren und Behandlungen, die durch falsch-positive Ergebnisse verursacht werden<sup>151,152</sup>. In Bezug auf die Körperzusammensetzung sind allerdings solch negative Auswirkungen weniger zu befürchten, da eine weitere invasive Diagnostik des Befundes – wie etwa die reduzierte Muskelmasse oder erhöhte viszerale Fettmasse – generell nicht empfohlen wird. Stattdessen können die Informationen zur Körperzusammensetzung den Patienten und Patientinnen zur Verfügung gestellt werden, wodurch möglicherweise ein positiver (gesundheitsfördernder) Effekt auf den eigenen Lebensstil ausgelöst werden kann<sup>9</sup>. Allerdings gilt es zu beachten, dass jede individuelle Körperzusammensetzung im Kontext der eigentlichen Grunderkrankung interpretiert werden muss. Schließlich hat die Studie zur Körperzusammensetzung bei Marfan-Syndrom ergeben, dass eine erhöhte Muskelmasse und Muskeldichte Risikofaktoren für eine (potenziell lebensbedrohliche) progressive Aortendilatation sind. In diesem speziellen Kollektiv wäre es daher nicht sinnvoll, aufgrund der opportunistischen Screenings eine vermehrte sportliche Aktivität zur Stärkung der Muskulatur zu empfehlen.

Weniger unumstritten dagegen ist, dass Sarkopenie ein wichtiger Prädiktor für peri-operative Mortalität und Morbidität ist<sup>122,153</sup>. In unserer Studie zu Krebserkrankten mit Pankreaskarzinom konnte sogar gezeigt werden, dass im Verlauf von drei Jahren nach CT-Erstdiagnostik das

Vorhandensein von Sarkopenie zu einem gleichwertigen Prädiktor für das Überleben wie das Vorhandensein einer chirurgischen Behandlung avanciert. Auch wenn hier durch die hohe Mortalität eine Verzerrung vorliegen und der tatsächliche Effekt weniger ausgeprägt sein könnte, unterstreichen die Erkenntnisse, dass opportunistische Screenings unabhängig von der eigentlichen Indikation für die CT-Bildgebung wertvolle Zusatzinformationen zur Verfügung stellen können.

Dank der guten digitalen Vernetzung der Radiologie mit den meisten anderen Abteilungen einer Klinik könnten die Informationen, die im Rahmen von opportunistischen Screenings gewonnen werden mit den allen berechtigten Personen (sprich: den behandelnden Medizinern) geteilt werden. Zukünftig sollen neben des herkömmlichen Befundberichtes weitere Informationen zur Körperzusammensetzung standardmäßig allen Kliniken zur Verfügung gestellt werden, um einen positiven Einfluss auf das Wohlbefinden und die Gesundheit unserer Patienten und Patientinnen zu erzielen. Mit der Etablierung einer KI-basierten Analyse der Körperzusammensetzung aus bereits bestehenden Bilddaten könnte die interdisziplinär gut aufgestellte Radiologie ein positives Beispiel für das große Potential einer Vernetzung von Daten und KI in Zeiten von digitaler Medizin darstellen<sup>47</sup>.

### 5.7 Schlussfolgerungen

Mit der ersten methodischen Arbeit ist es gelungen, eine auf KI-basierte automatisierte Bildsegmentierung zu etablieren, die weltweit erstmalig bereits im PACS integriert ist und eine automatisierte Analyse der individuellen Körperzusammensetzung aus CT-Bilddatensätzen in der klinischen Routine zulässt. Dies ist ein entscheidender Schritt, um zukünftig standardmäßig bei CT-Untersuchungen die Analyse der Körperzusammensetzung automatisch zu ergänzen. Der zusätzliche Informationsgewinn kann den Patienten und Patientinnen sowie den überweisenden Medizinern zur Verfügung gestellt werden, ohne dass ein Transfer von kritischen Gesundheitsdaten oder eine zusätzliche Belastung der Patienten und Patientinnen notwendig ist.

Für Personen mit Marfan-Syndrom lässt sich feststellen, dass für das Monitoring der Aortendilatation die CT im Vergleich zur TTE bevorzugt werden sollte. Die hohe Relevanz besteht darin, dass es bisher unklar war, ob die beiden Messmethoden als gleichwertig anzusehen sind. Die Ergebnisse der Studie lassen die Schlussfolgerung zu, dass trotz der Strahlenexposition die CT-Angiographie bei Marfan-Erkrankten bevorzugt werden sollte, da bereits geringe Messunterschiede insbesondere bei der Verlaufskontrolle zu relevanten Therapieentscheidungen (Indikation zum operativen Aortenersatz) führen können. Darüber

hinaus ermöglichte diese Studie die Festlegung, dass für den Endpunkt „progressive Aortendilatation“ die CT-Messungen genutzt werden sollten.

In den folgenden retrospektiven Studien konnte die Hypothese bestätigt werden, dass die KI-basierte Körperzusammensetzung einen Einfluss auf definierte Endpunkte hat:

Bei kardiovaskulären Patienten und Patientinnen mit Marfan-Syndrom zeigte sich ein Einfluss der individuellen Körperzusammensetzung auf die potenziell lebensbedrohliche progressive Aortendilatation. Erhöhte Muskelmasse und Muskeldichte können Ausdruck einer vermehrten sportlichen Aktivität sein. Zwar lässt sich von den Ergebnissen nicht ableiten, dass Marfan-Erkrankte grundsätzlich keinen Sport ausüben können. Allerdings geben die Ergebnisse Anlass dazu, dass bei der Risikostratifizierung zur zeitnahen operativen Versorgung eine sportlichere Konstitution bei Personen mit Marfan-Syndrom als ein möglicher Risikofaktor Beachtung findet.

In einer Langzeitstudie zu älteren Empfängern von Nierentransplantaten aus dem ESP konnte erstmalig der Einfluss der individuellen Körperzusammensetzung auf das Transplantatüberleben und das Patientenüberleben überprüft werden. Es zeigte sich, dass Sarkopenie ein negativer Prädiktor für das Transplantatüberleben ist. Besonders interessant ist zudem, dass die KI-basierte Körperzusammensetzung keinen Einfluss auf das Überleben der Empfänger zu haben scheint. Damit bestätigt diese Studie indirekt, dass Personen unabhängig vom Körpergewicht von einer Nierentransplantation profitieren. Nichtsdestotrotz lassen die Daten vermuten, dass Personen mit reduzierter Muskelmasse gezielte Trainingsmaßnahmen erhalten sollten, um das Überleben der stark limitiert verfügbaren Transplantate zu verbessern. Schließlich konnte erstmalig mittels der KI-basierten und PACS-integrierten Bildsegmentierung ein relevanter Einfluss der Körperzusammensetzung bei Krebserkrankten mit Pankreaskarzinom festgestellt werden. Besonders interessant erscheint hier, dass im Verlauf von drei Jahren die Sarkopenie ein immer ausschlaggebender, negativer Prädiktor für das Überleben wird. Dabei ist der Effekt größer bei den Krebserkrankten, die eine chirurgische Behandlung erhalten, als bei Krebserkrankten, die eine nicht-chirurgische Behandlung erhalten. Da die CT routinemäßig zur Erstdiagnostik bei Pankreaskarzinom eingesetzt wird, kann die Detektion von Sarkopenie dabei helfen, Erkrankte zu identifizieren, die von Muskelaufbau-Maßnahmen – wie proteinreiche Ernährung und Trainingsprogrammen – profitieren könnten. Der positive Nutzen der zusätzlichen Analyse der Körperzusammensetzung aus bereits vorhandenen Bilddatensätzen unterstützt uns bei dem Bestreben, die KI-basierte Analyse in der klinischen Routine zu etablieren. Dabei kann die KI-basierte Auswertung von bereits vorhandenen Datensätzen einen Beitrag für eine verbesserte individualisierte Bildgebung der

digitalen Zukunftsmedizin mit zusätzlichen metabolischen Informationen und damit für die Prävention negativer Ausgänge bei unseren Patienten und Patientinnen leisten.

## 5.8 Limitationen

Obwohl die bereits verfügbaren semi-manuellen und die neu etablierte PACS-integrierte, KI-basierte Methode zur Analyse sehr repräsentative Segmentierungsmethoden darstellen, ist die Genauigkeit im Vergleich zum hypothetischen Goldstandard eines realen Körperschnitt nur eine (relativ präzise) Annäherung an den wahren Messwert. Die Genauigkeit der Analyse der Körperzusammensetzung kann auch bei Personen mit Fremdkörpern oder schwerer Skelettdeformation eingeschränkt sein. Darüber hinaus können in einigen Fällen Aszites, Ödeme und Imbibierung des mesenterialen Fettgewebes die Funktionalität der automatisierten KI-basierten Analyse der Körperzusammensetzung beeinträchtigen (Originalarbeit 1).

Die CT-Messungen und TTE-Messungen der Aortenwurzel sind ebenfalls eine Annäherung an den wahren Messwert, obwohl die CT-Messungen in zahlreichen Studien und in der klinischen Routine, beispielsweise bei der peri-operativen Planung eines operativen Aortenersatzes und vor einem geplanten transfemorale Aortenersatz (TAVI/TAVR), weithin als Goldstandard akzeptiert sind (Originalarbeit 2).

Die Verlaufskontrolle zur Analyse der Körperzusammensetzung bei bisher nicht operierten Personen mit Marfan-Syndrom wurde in einer relativ kleinen Untergruppe durchgeführt, da nur wenige dieser Personen mit gesicherten genetischer Aortenerkrankung mehrere CT-Verlaufskontrollen vor einem geplanten Aortenersatz erhalten. Da in diese Studie nur Personen mit Marfan-Syndrom eingeschlossen hat, die bisher noch keinen Aortenersatz erhalten hatten, könnte es eine Selektionsverzerrung gegenüber Personen mit weniger schwerer Erkrankung gegeben haben. Zwar korreliert die in der CT gemessene Dichte der Muskulatur mit dem Grad der körperlichen Fitness, jedoch kann sie durch die Kontrastmittelaufnahme beeinflusst werden (Originalarbeit 3).

Die älteren Empfänger von Nierentransplantaten aus dem „Eurotransplant Senior Program“ leiden häufig an multiplen Komorbiditäten, die sowohl das Transplantatüberleben als auch das Patientenüberleben beeinflusst haben könnten (Originalarbeit 4).

Die Studie zur Körperzusammensetzung bei Patienten und Patientinnen mit Pankreaskarzinom erlaubt es nicht, Schlussfolgerungen hinsichtlich eines möglichen kausalen Zusammenhangs zwischen Tumorlast und Sarkopenie zu ziehen. Die Ergebnisse wurden bisher nicht mit anderen konventionellen Parametern wie der Bioimpedanz-Mesmethode verglichen und in einer prospektiven Studie bestätigt. Die Tumorlast wurde in dieser Studienkohorte nicht bestimmt

und könnte die Ergebnisse beeinflusst haben. Da viele Krebserkrankte zur (Zweit-)Evaluation möglicher chirurgischer Behandlungsoptionen an unser interdisziplinäres Krebszentrum überwiesen wurden, könnte eine Selektionsverzerrung in Richtung eines weniger fortgeschrittenen Tumorstadiums bestehen (Originalarbeit 5).

Die klinischen Studien zur Evaluation des Einflusses der KI-basierten Körperzusammensetzung haben durch die Auswertung langer Beobachtungszeiträume (fünf Jahre bei den Empfängern von Nierentransplantaten, drei Jahre bei Krebserkrankten mit Pankreaskarzinom, zwei Jahre bei Personen mit Marfan-Syndrom) sowie den Einschluss von relativ großen Studienkohorten ermöglicht. Allerdings sind die Studien durch die Verwendung retrospektiver Datensätze limitiert (Originalarbeiten 3-5).



## 6 Zusammenfassung

Die hier vorgestellten Forschungsarbeiten leisten einen Beitrag für die Etablierung einer individualisierten Bildgebung mit ergänzenden metabolischen Informationen in der klinischen Routine. Aufgrund der demographischen Entwicklung und des steigenden Kostendrucks auf das Gesundheitssystem gewinnt die Prävention negativer Ausgänge eine zunehmende Bedeutung. Dabei kann die Radiologie der Zukunft einen Beitrag liefern, da eine zunehmende Anzahl von Personen diagnostische Bildgebung erhalten werden. Im Rahmen der CT-Bildgebung in der klinischen Routine sollen zukünftig opportunistische Screenings mögliche prognostische Parameter der Körperzusammensetzung – wie zum Beispiel Sarkopenie – detektieren und Personen mit drohender Gebrechlichkeit („Frailty“) identifizieren. In der ersten methodischen Originalarbeit wird die Voraussetzung für den Einsatz der automatisierten Analyse der Körperzusammensetzung in der klinischen Routine geschaffen, während in der zweiten methodischen Originalarbeit die Voraussetzung für die Definition eines klinischen Endpunktes geschaffen wird, um die klinische Relevanz der KI-basierten Körperzusammensetzung überprüfen zu können. Ganz im Sinne der Mehrwertinitiativen von Digital Health und der Präzisionsmedizin werden dabei mithilfe von KI bereits vorhandene, aber bisher ungenutzte Informationen aus den individuellen Bilddaten ausgewertet.

In der methodischen **ersten Originalarbeit** wird weltweit zum ersten Mal ein bereits im PACS integriertes und KI-basiertes Netzwerk zur Analyse der Körperzusammensetzung in der CT auf Höhe des dritten Lendenwirbelkörpers mit automatischer Erkennung des dritten Lendenwirbels trainiert und validiert. Die Ergebnisse zeigen, dass die PACS-integrierte und automatisierte Analyse der Körperzusammensetzung mit extremer Geschwindigkeit und hoher Zuverlässigkeit möglich ist. Damit steht erstmals eine Software-Lösung zur Verfügung, die eine rasante digitale Auswertung großer Bilddatensätze zur Analyse der Körperzusammensetzung ohne zusätzlichen Datentransfer ermöglicht. Im Vergleich zu anderen bereits etablierten semi-manuellen Methoden ist es dadurch möglich, vergleichsweise große Studienkohorten zu analysieren. Dabei können ergänzende metabolische Informationen routinemäßig gewonnen werden, ohne dass dadurch weitere Belastungen für die Patienten und Patientinnen entstehen.

Um die klinische Relevanz der KI-basierten Analyse der Körperzusammensetzung untersuchen zu können, werden definierte Endpunkte benötigt. Für die Festlegung des Endpunktes „progressive Aortendilatation“ der Aortenwurzel bei Personen mit Marfan-Syndrom wurde in der methodischen **zweiten Originalarbeit** die Messgenauigkeit der EKG-getriggerten CT-Angiographie mit der TTE verglichen. Der Vergleich der Messungen in den

Bildgebungsmodalitäten CT-Angiographie und TTE erfolgte anhand von Bland-Altman-Grafiken. Die Ergebnisse zeigten, dass bei den seltenen genetischen Aortenerkrankungen große individuelle Messunterschiede vorliegen können, die ein Risiko für das Monitoring bei Personen mit Marfan-Syndrom und verwandten Erkrankungen darstellen. Hier besteht möglicherweise ein Zusammenhang zu der hohen Gefahr der Aortendissektion bzw. -ruptur beim Vorliegen einer progressiven Aortendilatation. Um eine korrekte und vergleichbare Messung der Aortenwurzel durchzuführen, kann daher die EKG-getriggerte CT-Angiographie zum Monitoring bevorzugt werden. Diese Erkenntnisse erlauben die Festlegung, dass für Definition des Endpunktes „progressive Aortendilatation“ bei Marfan-Syndrom nur die genaueren Messungen der EKG-getriggerten CT-Angiographie genutzt werden sollten. Der nun definierte Endpunkt kann für die weitere Auswertung der klinischen Relevanz der KI-basierten Körperzusammensetzung genutzt werden.

In den folgenden retrospektiven Studien zum klinischen Einfluss der KI-basierten Körperzusammensetzung wurden verschiedene Studienkohorten ausgewertet. In der klinischen **dritten Originalarbeit** wurden Personen mit Marfan-Syndrom eingeschlossen, die noch keinen operativen Aortenersatz aufwiesen und innerhalb von zwei Jahren eine Verlaufskontrolle mittels EKG-getriggelter CT-Angiographie erhalten hatten. Aus den bereits vorhandenen Bilddaten wurde die Körperzusammensetzung mittels der neu etablierten KI-basierten Methode analysiert. Es zeigte sich, dass bei Personen mit Marfan-Syndrom eine erhöhte Muskeldichte und ein größerer Psoasmuskel-Index die progressive Aortendilatation vorhersagen können. Da diese bildbasierten Biomarker der Muskulatur mit dem Grad des Trainings korrelieren, kann die Analyse der Körperzusammensetzung dazu beitragen, negative Prädiktoren für eine potenziell lebensbedrohliche, progressive Aortendilatation zu identifizieren und Empfehlungen zum Lebensstil und OP-Zeitpunkt auszusprechen.

In der klinischen **vierten Originalarbeit** wurde der Einfluss der KI-basierten Körperzusammensetzung bei Empfängern aus dem „Eurotransplant Senior Program“ untersucht, das älteren Empfängern Nierentransplantate von älteren Organspendenden zuweist. Die retrospektive Studie konnte einen Einfluss der KI-basierten Körperzusammensetzung auf das zensierte und unzensierte (= nicht zensiert für Tod) Kurzzeit- und Langzeitüberleben der Nierentransplantate belegen. Interessanterweise ist das Kurzzeitüberleben der Nierentransplantate stärker von einer reduzierter Muskelmasse beeinflusst, während das Langzeitüberleben der Nierentransplantate stärker durch eine erhöhte viszerale Fettmasse negativ beeinflusst wird. Eine mögliche Erklärung könnte darin bestehen, dass perioperative Komplikationen bei Sarkopenie häufiger auftreten, während vermehrtes Fettgewebe mit einer

Verschlechterung der Nierenfunktion assoziiert ist. Im Gegensatz zum Transplantatüberleben, wurde das Überleben der meist multimorbiden Empfänger durch die KI-basierte Körperzusammensetzung nicht beeinflusst. Die frühzeitige Identifikation möglicher Risikofaktoren anhand der Bildgebung könnte helfen, durch Präventionsmaßnahmen das Überleben der Nierentransplantate in Zukunft zu verbessern.

Die Identifikation von bildbasierten Biomarkern hat auch in der Onkologie eine große Bedeutung, da sie helfen könnten durch Präzisionsmedizin klinische Ausgänge zu verbessern. Daher wurde in der klinischen **fünften Originalarbeit** der Einfluss der KI-basierten Körperzusammensetzung auf das Überleben bei Krebserkrankten mit Pankreaskarzinom untersucht. In dieser retrospektiven Studie wurden die Daten der initialen CT-Bildgebung genutzt, um die Körperzusammensetzung zum Zeitpunkt der Diagnose mittels KI-basierter Analyse auszuwerten. Die Auswertung ergab, dass vor allem bei Krebserkrankten, die eine chirurgische Behandlung erhielten, die Muskelmasse ein wichtiger prognostischer Biomarker ist. Im Verlauf von drei Jahren wurde das Vorhandensein von Sarkopenie und reduzierter Muskelmasse zu einem ebenso bedeutsamen negativen Prädiktor für das Überleben wie die chirurgische Behandlung. Aufgrund der geringen Lebenserwartung bei Patienten und Patientinnen mit Pankreaskarzinom unterstreichen die Ergebnisse, dass die Körperzusammensetzung einen gewichtigen Einfluss auf die Lebenserwartung haben könnte. Eine mögliche Erklärung könnte darin liegen, dass onkologische Patienten und Patientinnen häufig an Kachexie leiden und die intensive Chemotherapie die körperlichen Reserven stark beansprucht. Die Detektion von Erkrankten mit dem Risikofaktor Sarkopenie könnte hilfreich sein, um z.B. durch individuelle Trainingsprogramme und proteinreiche Ernährung die Widerstandskraft zu stärken.

Aufgrund der vorgelegten methodischen Originalarbeiten konnten erstmals eine PACS-integrierte Analyse der Körperzusammensetzung auf Höhe des dritten Lendenwirbelkörpers etabliert werden und deren Einfluss bei einem definierten Endpunkt bestimmt werden. Die folgenden klinischen Studien nutzten bereits vorhandene Bilddaten, deren metabolische Informationen bisher nicht genutzt werden konnten. Dabei wurde deutlich, dass die KI-basierte Analyse der Körperzusammensetzung aus CT-Bildgebung in der klinischen Routine ohne größeren Aufwand möglich ist. Die gewonnenen Erkenntnisse vermögen wegen der potenziell lebensbedrohlichen progressiven Aortendilatation bei Personen mit Marfan-Syndrom, dem großen Mangel an Spendern von Nierentransplantaten und der schlechten Prognose bei Krebserkrankten mit Pankreaskarzinom einen relevanten klinischen Beitrag leisten.

Durch die Automatisierung und Implementation der Analyse bereits vorhandener, aber bisher noch nicht genutzter Informationen aus der Bildgebung kann die KI-basierte Analyse der Körperzusammensetzung individuelle metabolische Informationen bereitstellen, ohne dass dadurch eine zusätzliche Belastung für die Patienten und Patientinnen entsteht. Die gewonnenen Informationen stehen prinzipiell allen Disziplinen der Medizin zur Verfügung und können genutzt werden, um die Prävention zu stärken. Zum Beispiel könnte durch die prä-operative Identifikation von gebrechlichen Personen mit Sarkopenie durch präventiv gezieltes Training oder präventiv proteinreiche Ernährung der Erfolg der Operation optimiert werden.

Im Kontext von Digital Health und Präzisionsmedizin kann die Anwendung dieser neuen digitalen Medizintechnologie zur KI-basierten Analyse der Körperzusammensetzung die Effizienz der Gesundheitsversorgung durch die Detektion von Risikofaktoren in der klinischen Routine verbessern und dadurch Therapieplanungen individueller und wirkungsvoller gestalten. Die zusätzlichen metabolischen Informationen sind bereits in der Bildgebung vorhanden und können ohne zusätzliche Belastung für die Patienten und Patientinnen für eine Verbesserung des Gesundheitssystems genutzt werden.

## 7 Liste der in dieser Habilitationsschrift verwendeten Originalarbeiten

### Erste Originalarbeit:

Nick Lasse Beetz, Christoph Maier, Laura Segger, Seyd Shnayien, Tobias Daniel Trippel, Norbert Lindow, Khaled Bousabarah, Malte Westerhoff, Uli Fehrenbach, Dominik Geisel. *First PACS-integrated artificial intelligence-based software tool for rapid and fully automatic analysis of body composition from CT in clinical routine*. Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle Clinical Reports, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1002/crt2.44>.

### Zweite Originalarbeit:

Nick Lasse Beetz, Tobias Daniel Trippel, Karla Philipp, Christoph Maier, Thula Walter-Rittel, Seyd Shnayien, Petra Gehle. *Discrepancy of echocardiography and computed tomography in initial assessment and 2-year follow-up for monitoring Marfan syndrome and related disorders*. Nature Scientific Reports, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-19662-y>.

### Dritte Originalarbeit:

Nick Lasse Beetz, Christoph Maier, Seyd Shnayien, Tobias Daniel Trippel, Petra Gehle, Uli Fehrenbach, Dominik Geisel. *Artificial intelligence-based analysis of body composition in Marfan: skeletal muscle density and psoas muscle index predict aortic enlargement*. Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcsm.12731>.

**Vierte Originalarbeit:** Nick Lasse Beetz, Dominik Geisel, Seyd Shnayien, Timo Alexander Auer, Brigitta Globke, Robert Öllinger, Tobias Daniel Trippel, Thomas Schachtner, Uli Fehrenbach. *Effects of Artificial Intelligence-Derived Body Composition on Kidney Graft and Patient Survival in the Eurotransplant Senior Program*. Biomedicines, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines10030554>.

### Fünfte Originalarbeit:

Nick Lasse Beetz\*, Dominik Geisel\*, Christoph Maier, Timo Alexander Auer, Seyd Shnayien, Thomas Malinka, Christopher Claudius Maximilian Neumann, Uwe Pelzer, Uli Fehrenbach. *Influence of Baseline CT Body Composition Parameters on Survival in Patients with Pancreatic Adenocarcinoma*. Journal of Clinical Medicine, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm11092356>. \*geteilte Erstautorenschaft.

## 8 Literaturangaben

1. Li KC, Marcovici P, Phelps A, Potter C, Tillack A, Tomich J *et al.* Digitization of medicine: how radiology can take advantage of the digital revolution. *Acad Radiol* 2013; **20**(12): 1479-1494.
2. Giardino A, Gupta S, Olson E, Sepulveda K, Lenchik L, Ivanidze J *et al.* Role of Imaging in the Era of Precision Medicine. *Acad Radiol* 2017; **24**(5): 639-649.
3. Pickhardt PJ. Value-added Opportunistic CT Screening: State of the Art. *Radiology* 2022; **303**(2): 241-254.
4. Pickhardt PJ, Pooler BD, Lauder T, del Rio AM, Bruce RJ, Binkley N. Opportunistic screening for osteoporosis using abdominal computed tomography scans obtained for other indications. *Ann Intern Med* 2013; **158**(8): 588-595.
5. Gibson DJ, Burden ST, Strauss BJ, Todd C, Lal S. The role of computed tomography in evaluating body composition and the influence of reduced muscle mass on clinical outcome in abdominal malignancy: a systematic review. *Eur J Clin Nutr* 2015; **69**(10): 1079-1086.
6. Faron A, Sprinkart AM, Kuetting DLR, Feisst A, Isaak A, Endler C *et al.* Body composition analysis using CT and MRI: intra-individual intermodal comparison of muscle mass and myosteatosi. *Sci Rep* 2020; **10**(1): 11765.
7. Newman AB, Lee JS, Visser M, Goodpaster BH, Kritchevsky SB, Tylavsky FA *et al.* Weight change and the conservation of lean mass in old age: the Health, Aging and Body Composition Study. *Am J Clin Nutr* 2005; **82**(4): 872-878; quiz 915-876.
8. Prado CM, Wells JC, Smith SR, Stephan BC, Siervo M. Sarcopenic obesity: A Critical appraisal of the current evidence. *Clin Nutr* 2012; **31**(5): 583-601.
9. Holmes CJ, Racette SB. The Utility of Body Composition Assessment in Nutrition and Clinical Practice: An Overview of Current Methodology. *Nutrients* 2021; **13**(8).
10. Mazzocchi G. Body composition: Where and when. *Eur J Radiol* 2016; **85**(8): 1456-1460.
11. Weir CB, Jan A. BMI Classification Percentile And Cut Off Points. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing  
Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL), 2022.
12. Robert Koch-Institut (2022): Dashboard zu Gesundheit in Deutschland aktuell - GEDA 2019/2020.
13. Grover SA, Kaouache M, Rempel P, Joseph L, Dawes M, Lau DC *et al.* Years of life lost and healthy life-years lost from diabetes and cardiovascular disease in overweight

- and obese people: a modelling study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; **3**(2): 114-122.
14. Olshansky SJ, Passaro DJ, Hershow RC, Layden J, Carnes BA, Brody J *et al.* A potential decline in life expectancy in the United States in the 21st century. *The New England journal of medicine* 2005; **352**(11): 1138-1145.
  15. Adams KF, Schatzkin A, Harris TB, Kipnis V, Mouw T, Ballard-Barbash R *et al.* Overweight, obesity, and mortality in a large prospective cohort of persons 50 to 71 years old. *The New England journal of medicine* 2006; **355**(8): 763-778.
  16. Rueda-Clausen CF, Ogunleye AA, Sharma AM. Health Benefits of Long-Term Weight-Loss Maintenance. *Annu Rev Nutr* 2015; **35**: 475-516.
  17. Fehrenbach U, Wuensch T, Gabriel P, Segger L, Yamaguchi T, Auer TA *et al.* CT Body Composition of Sarcopenia and Sarcopenic Obesity: Predictors of Postoperative Complications and Survival in Patients with Locally Advanced Esophageal Adenocarcinoma. *Cancers (Basel)* 2021.
  18. Casaer MP, Van den Berghe G. Nutrition in the acute phase of critical illness. *The New England journal of medicine* 2014; **370**(13): 1227-1236.
  19. Evans WJ, Morley JE, Argilés J, Bales C, Baracos V, Guttridge D *et al.* Cachexia: a new definition. *Clin Nutr* 2008; **27**(6): 793-799.
  20. McTigue K, Larson JC, Valoski A, Burke G, Kotchen J, Lewis CE *et al.* Mortality and cardiac and vascular outcomes in extremely obese women. *Jama* 2006; **296**(1): 79-86.
  21. Gallagher D, Visser M, Sepúlveda D, Pierson RN, Harris T, Heymsfield SB. How useful is body mass index for comparison of body fatness across age, sex, and ethnic groups? *Am J Epidemiol* 1996; **143**(3): 228-239.
  22. Mei Z, Grummer-Strawn LM, Pietrobelli A, Goulding A, Goran MI, Dietz WH. Validity of body mass index compared with other body-composition screening indexes for the assessment of body fatness in children and adolescents. *Am J Clin Nutr* 2002; **75**(6): 978-985.
  23. Onwudiwe NC, Stuart B, Zuckerman IH, Sorkin JD. Obesity and medicare expenditure: accounting for age-related height loss. *Obesity (Silver Spring)* 2011; **19**(1): 204-211.
  24. Cespedes Feliciano EM, Popuri K, Cobzas D, Baracos VE, Beg MF, Khan AD *et al.* Evaluation of automated computed tomography segmentation to assess body composition and mortality associations in cancer patients. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2020; **11**(5): 1258-1269.

25. Völgyi E, Tylavsky FA, Lyytikäinen A, Suominen H, Alén M, Cheng S. Assessing body composition with DXA and bioimpedance: effects of obesity, physical activity, and age. *Obesity (Silver Spring)* 2008; **16**(3): 700-705.
26. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gómez JM *et al.* Bioelectrical impedance analysis--part I: review of principles and methods. *Clin Nutr* 2004; **23**(5): 1226-1243.
27. Dehghan M, Merchant AT. Is bioelectrical impedance accurate for use in large epidemiological studies? *Nutr J* 2008; **7**: 26.
28. Scotland G, Cruickshank M, Jacobsen E, Cooper D, Fraser C, Shimonovich M *et al.* Multiple-frequency bioimpedance devices for fluid management in people with chronic kidney disease receiving dialysis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2018; **22**(1): 1-138.
29. Ceniccola GD, Castro MG, Piovacari SMF, Horie LM, Corrêa FG, Barrere APN *et al.* Current technologies in body composition assessment: advantages and disadvantages. *Nutrition* 2019; **62**: 25-31.
30. Zopfs D, Theurich S, Große Hokamp N, Knuever J, Gerecht L, Borggreffe J *et al.* Single-slice CT measurements allow for accurate assessment of sarcopenia and body composition. *European radiology* 2020; **30**(3): 1701-1708.
31. Beetz NL, Maier C, Segger L, Shnayien S, Trippel TD, Geisel D *et al.* First PACS-integrated, artificial intelligence-based software tool for rapid and fully automatic analysis of body composition from CT in clinical routine. *JCSM Clin Rep* 2021.
32. Fuchs G, Chretien YR, Mario J, Do S, Eikermann M, Liu B *et al.* Quantifying the effect of slice thickness, intravenous contrast and tube current on muscle segmentation: Implications for body composition analysis. *European radiology* 2018; **28**(6): 2455-2463.
33. Centonze L, Di Sandro S, Lauterio A, De Carlis R, Botta F, Mariani A *et al.* The Impact of Sarcopenia on Postoperative Course following Pancreatoduodenectomy: Single-Center Experience of 110 Consecutive Cases. *Dig Surg* 2020; **37**(4): 312-320.
34. Wagner D, Büttner S, Kim Y, Gani F, Xu L, Margonis GA *et al.* Clinical and morphometric parameters of frailty for prediction of mortality following hepatopancreaticobiliary surgery in the elderly. *Br J Surg* 2016; **103**(2): e83-92.
35. Wagner D, Marsoner K, Tomberger A, Haybaeck J, Haas J, Werkgartner G *et al.* Low skeletal muscle mass outperforms the Charlson Comorbidity Index in risk prediction in patients undergoing pancreatic resections. *Eur J Surg Oncol* 2018; **44**(5): 658-663.
36. Albano D, Messina C, Vitale J, Sconfienza LM. Imaging of sarcopenia: old evidence and new insights. *European radiology* 2020; **30**(4): 2199-2208.



37. Han CY, Crotty M, Thomas S, Cameron ID, Whitehead C, Kurrle S *et al.* Effect of Individual Nutrition Therapy and Exercise Regime on Gait Speed, Physical Function, Strength and Balance, Body Composition, Energy and Protein, in Injured, Vulnerable Elderly: A Multisite Randomized Controlled Trial (INTERACTIVE). *Nutrients* 2021; **13**(9).
38. Papanicolas I, Woskie LR, Jha AK. Health Care Spending in the United States and Other High-Income Countries. *Jama* 2018; **319**(10): 1024-1039.
39. Salinas-Miranda E, Deniffel D, Dong X, Healy GM, Khalvati F, O'Kane GM *et al.* Prognostic value of early changes in CT-measured body composition in patients receiving chemotherapy for unresectable pancreatic cancer. *European radiology* 2021; **31**(11): 8662-8670.
40. Clemente-Suárez VJ, Ramos-Campo DJ, Mielgo-Ayuso J, Dalamitros AA, Nikolaidis PA, Hormeño-Holgado A *et al.* Nutrition in the Actual COVID-19 Pandemic. A Narrative Review. *Nutrients* 2021; **13**(6).
41. Wang B, Torriani M. Artificial Intelligence in the Evaluation of Body Composition. *Semin Musculoskelet Radiol* 2020; **24**(1): 30-37.
42. Koitka S, Kroll L, Malamutmann E, Oezcelik A, Nensa F. Fully automated body composition analysis in routine CT imaging using 3D semantic segmentation convolutional neural networks. *European radiology* 2021; **31**(4): 1795-1804.
43. Faron A, Luetkens JA, Schmeel FC, Kuetting DLR, Thomas D, Sprinkart AM. Quantification of fat and skeletal muscle tissue at abdominal computed tomography: associations between single-slice measurements and total compartment volumes. *Abdom Radiol (NY)* 2019; **44**(5): 1907-1916.
44. Irlbeck T, Massaro JM, Bamberg F, O'Donnell CJ, Hoffmann U, Fox CS. Association between single-slice measurements of visceral and abdominal subcutaneous adipose tissue with volumetric measurements: the Framingham Heart Study. *Int J Obes (Lond)* 2010; **34**(4): 781-787.
45. Sheikh A, Anderson M, Albala S, Casadei B, Franklin BD, Richards M *et al.* Health information technology and digital innovation for national learning health and care systems. *Lancet Digit Health* 2021; **3**(6): e383-e396.
46. Lehne M, Sass J, Essenwanger A, Schepers J, Thun S. Why digital medicine depends on interoperability. *NPJ Digit Med* 2019; **2**: 79.
47. Marcheschi P. Relevance of eHealth standards for big data interoperability in radiology and beyond. *Radiol Med* 2017; **122**(6): 437-443.
48. Rollins KE, Awwad A, Macdonald IA, Lobo DN. A comparison of two different software packages for analysis of body composition using computed tomography images. *Nutrition* 2019; **57**: 92-96.

49. Bogoni L, Ko JP, Alpert J, Anand V, Fantauzzi J, Florin CH *et al.* Impact of a computer-aided detection (CAD) system integrated into a picture archiving and communication system (PACS) on reader sensitivity and efficiency for the detection of lung nodules in thoracic CT exams. *J Digit Imaging* 2012; **25**(6): 771-781.
50. Pickhardt PJ, Graffy PM, Zea R, Lee SJ, Liu J, Sandfort V *et al.* Automated CT biomarkers for opportunistic prediction of future cardiovascular events and mortality in an asymptomatic screening population: a retrospective cohort study. *Lancet Digit Health* 2020; **2**(4): e192-e200.
51. Menti A, Kalpourtzi N, Gavana M, Vantarakis A, Voulgari PV, Hadjichristodoulou C *et al.* Opportunistic screening for hypertension: what does it say about the true epidemiology? *J Hum Hypertens* 2022; **36**(4): 364-369.
52. Dominitz JA, Levin TR. What Is Organized Screening and What Is Its Value? *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2020; **30**(3): 393-411.
53. Bick U. [Mammography screening in Germany: how, when and why?]. *Rofo* 2006; **178**(10): 957-969.
54. de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA, Scholten ET, Nackaerts K, Heuvelmans MA *et al.* Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. *The New England journal of medicine* 2020; **382**(6): 503-513.
55. Han D, Heuvelmans MA, Vliegenthart R, Rook M, Dorrius MD, Oudkerk M. An Update on the European Lung Cancer Screening Trials and Comparison of Lung Cancer Screening Recommendations in Europe. *J Thorac Imaging* 2019; **34**(1): 65-71.
56. Prosch H, Ebner L. [Lung cancer screening]. *Radiologe* 2019; **59**(1): 19-22.
57. Bach PB, Mirkin JN, Oliver TK, Azzoli CG, Berry DA, Brawley OW *et al.* Benefits and harms of CT screening for lung cancer: a systematic review. *Jama* 2012; **307**(22): 2418-2429.
58. Brett J, Austoker J. Women who are recalled for further investigation for breast screening: psychological consequences 3 years after recall and factors affecting re-attendance. *J Public Health Med* 2001; **23**(4): 292-300.
59. Hao S, Heintz E, Östensson E, Discacciati A, Jäderling F, Grönberg H *et al.* Cost-Effectiveness of the Stockholm3 Test and Magnetic Resonance Imaging in Prostate Cancer Screening: A Microsimulation Study. *Eur Urol* 2022; **82**(1): 12-19.
60. Azar FE, Azami-Aghdash S, Pournaghi-Azar F, Mazdaki A, Rezapour A, Ebrahimi P *et al.* Cost-effectiveness of lung cancer screening and treatment methods: a systematic review of systematic reviews. *BMC Health Serv Res* 2017; **17**(1): 413.

61. Kelly BS, Judge C, Bollard SM, Clifford SM, Healy GM, Aziz A *et al.* Radiology artificial intelligence: a systematic review and evaluation of methods (RAISE). *European radiology* 2022; **32**(11): 7998-8007.
62. Adams SJ, Stone E, Baldwin DR, Vliegenthart R, Lee P, Fintelmann FJ. Lung cancer screening. *Lancet (London, England)* 2023; **401**(10374): 390-408.
63. Chassagnon G, Vakalopoulou M, Paragios N, Revel MP. Artificial intelligence applications for thoracic imaging. *Eur J Radiol* 2020; **123**: 108774.
64. Hamm CA, Beetz NL, Savic LJ, Penzkofer T. [Artificial intelligence and radiomics in MRI-based prostate diagnostics]. *Radiologe* 2020; **60**(1): 48-55.
65. van der Velden BHM, Kuijf HJ, Gilhuijs KGA, Viergever MA. Explainable artificial intelligence (XAI) in deep learning-based medical image analysis. *Med Image Anal* 2022; **79**: 102470.
66. Hamm CA, Baumgärtner GL, Biessmann F, Beetz NL, Hartenstein A, Savic LJ *et al.* Interactive Explainable Deep Learning Model Informs Prostate Cancer Diagnosis at MRI. *Radiology* 2023; **307**(4): e222276.
67. Mitchell C, Ploem C. Legal challenges for the implementation of advanced clinical digital decision support systems in Europe. *J Clin Transl Res* 2018; **3**(Suppl 3): 424-430.
68. Näher AF, Vorisek CN, Klopfenstein SAI, Lehne M, Thun S, Alsalamah S *et al.* Secondary data for global health digitalisation. *Lancet Digit Health* 2023; **5**(2): e93-e101.
69. Pickhardt PJ, Graffy PM, Zea R, Lee SJ, Liu J, Sandfort V *et al.* Utilizing Fully Automated Abdominal CT-Based Biomarkers for Opportunistic Screening for Metabolic Syndrome in Adults Without Symptoms. *AJR Am J Roentgenol* 2021; **216**(1): 85-92.
70. Lee MH, Zea R, Garrett JW, Graffy PM, Summers RM, Pickhardt PJ. Abdominal CT Body Composition Thresholds Using Automated AI Tools for Predicting 10-year Adverse Outcomes. *Radiology* 2023; **306**(2): e220574.
71. Pickhardt PJ, Graffy PM, Zea R, Lee SJ, Liu J, Sandfort V *et al.* Automated Abdominal CT Imaging Biomarkers for Opportunistic Prediction of Future Major Osteoporotic Fractures in Asymptomatic Adults. *Radiology* 2020; **297**(1): 64-72.
72. Schultz WM, Kelli HM, Lisko JC, Varghese T, Shen J, Sandesara P *et al.* Socioeconomic Status and Cardiovascular Outcomes: Challenges and Interventions. *Circulation* 2018; **137**(20): 2166-2178.
73. Nakahara S, Takasaki M, Abe S, Kakitani C, Nishioka S, Wakabayashi H *et al.* Aggressive nutrition therapy in malnutrition and sarcopenia. *Nutrition* 2021; **84**: 111109.

74. Krist AH, Davidson KW, Mangione CM, Barry MJ, Cabana M, Caughey AB *et al.* Screening for Lung Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Jama* 2021; **325**(10): 962-970.
75. Klotz L, Chin J, Black PC, Finelli A, Anidjar M, Bladou F *et al.* Comparison of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging-Targeted Biopsy With Systematic Transrectal Ultrasonography Biopsy for Biopsy-Naive Men at Risk for Prostate Cancer: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2021; **7**(4): 534-542.
76. Howlader N, Forjaz G, Mooradian MJ, Meza R, Kong CY, Cronin KA *et al.* The Effect of Advances in Lung-Cancer Treatment on Population Mortality. *The New England journal of medicine* 2020; **383**(7): 640-649.
77. Hoogland J, IntHout J, Belias M, Rovers MM, Riley RD, E. Harrell F J *et al.* A tutorial on individualized treatment effect prediction from randomized trials with a binary endpoint. *Stat Med* 2021; **40**(26): 5961-5981.
78. Kent DM, Steyerberg E, van Klaveren D. Personalized evidence based medicine: predictive approaches to heterogeneous treatment effects. *Bmj* 2018; **363**: k4245.
79. Kusters R, Misevic D, Berry H, Cully A, Le Cunff Y, Dandoy L *et al.* Interdisciplinary Research in Artificial Intelligence: Challenges and Opportunities. *Front Big Data* 2020; **3**: 577974.
80. Horvat N, Carlos Tavares Rocha C, Clemente Oliveira B, Petkovska I, Gollub MJ. MRI of Rectal Cancer: Tumor Staging, Imaging Techniques, and Management. *Radiographics* 2019; **39**(2): 367-387.
81. Teichgraeber DC, Guirguis MS, Whitman GJ. Breast Cancer Staging: Updates in the AJCC Cancer Staging Manual, 8th Edition, and Current Challenges for Radiologists, From the AJR Special Series on Cancer Staging. *AJR Am J Roentgenol* 2021; **217**(2): 278-290.
82. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R *et al.* New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 2009; **45**(2): 228-247.
83. Schwartz LH, Seymour L, Litière S, Ford R, Gwyther S, Mandrekar S *et al.* RECIST 1.1 - Standardisation and disease-specific adaptations: Perspectives from the RECIST Working Group. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 2016; **62**: 138-145.
84. Baumgartner H, De Backer J, Babu-Narayan SV, Budts W, Chessa M, Diller GP *et al.* 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease. *European heart journal* 2020.

85. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ *et al.* 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *European heart journal* 2017; **38**(36): 2739-2791.
86. Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, Bersin RM, Carr VF, Casey DE, Jr. *et al.* 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM guidelines for the diagnosis and management of patients with Thoracic Aortic Disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine. *Circulation* 2010; **121**(13): e266-369.
87. Bons LR, Duijnhouwer AL, Boccacini S, van den Hoven AT, van der Vlugt MJ, Chelu RG *et al.* Intermodality variation of aortic dimensions: How, where and when to measure the ascending aorta. *International journal of cardiology* 2019; **276**: 230-235.
88. Rodríguez-Palomares JF, Teixidó-Tura G, Galuppo V, Cuéllar H, Laynez A, Gutiérrez L *et al.* Multimodality Assessment of Ascending Aortic Diameters: Comparison of Different Measurement Methods. *J Am Soc Echocardiogr* 2016; **29**(9): 819-826.e814.
89. Koos R, Altiok E, Mahnken AH, Neizel M, Dohmen G, Marx N *et al.* Evaluation of aortic root for definition of prosthesis size by magnetic resonance imaging and cardiac computed tomography: implications for transcatheter aortic valve implantation. *International journal of cardiology* 2012; **158**(3): 353-358.
90. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet (London, England)* 1986; **1**(8476): 307-310.
91. Ludbrook J. Statistical techniques for comparing measurers and methods of measurement: a critical review. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2002; **29**(7): 527-536.
92. Harowicz MR, Shah A, Zimmerman SL. Preoperative Planning for Structural Heart Disease. *Radiol Clin North Am* 2020; **58**(4): 733-751.
93. Ng AC, Delgado V, van der Kley F, Shanks M, van de Veire NR, Bertini M *et al.* Comparison of aortic root dimensions and geometries before and after transcatheter aortic valve implantation by 2- and 3-dimensional transesophageal echocardiography and multislice computed tomography. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010; **3**(1): 94-102.
94. Shnayien S, Bressemer KK, Beetz NL, Asbach P, Hamm B, Niehues SM. Radiation Dose Reduction in Preprocedural CT Imaging for TAVI/TAVR Using a Novel 3-Phase Protocol: A Single Institution's Experience. *Rofo* 2020; **192**(12): 1174-1182.
95. Daly RM, Iuliano S, Fyfe JJ, Scott D, Kirk B, Thompson MQ *et al.* Screening, Diagnosis and Management of Sarcopenia and Frailty in Hospitalized Older Adults: Recommendations from the Australian and New Zealand Society for Sarcopenia and

- Frailty Research (ANZSSFR) Expert Working Group. *J Nutr Health Aging* 2022; **26**(6): 637-651.
96. Ibrahim K, Howson FFA, Culliford DJ, Sayer AA, Roberts HC. The feasibility of assessing frailty and sarcopenia in hospitalised older people: a comparison of commonly used tools. *BMC Geriatr* 2019; **19**(1): 42.
  97. Smith-Bindman R, Kwan ML, Marlow EC, Theis MK, Bolch W, Cheng SY *et al.* Trends in Use of Medical Imaging in US Health Care Systems and in Ontario, Canada, 2000-2016. *Jama* 2019; **322**(9): 843-856.
  98. Smith-Bindman R, Miglioretti DL, Johnson E, Lee C, Feigelson HS, Flynn M *et al.* Use of diagnostic imaging studies and associated radiation exposure for patients enrolled in large integrated health care systems, 1996-2010. *Jama* 2012; **307**(22): 2400-2409.
  99. Sebro R, De la Garza-Ramos C. Opportunistic screening for osteoporosis and osteopenia from CT scans of the abdomen and pelvis using machine learning. *European radiology* 2022.
  100. Nowak S, Theis M, Wichtmann BD, Faron A, Froelich MF, Tollens F *et al.* End-to-end automated body composition analyses with integrated quality control for opportunistic assessment of sarcopenia in CT. *European radiology* 2022; **32**(5): 3142-3151.
  101. Maurovich-Horvat P, Massaro J, Fox CS, Moselewski F, O'Donnell CJ, Hoffmann U. Comparison of anthropometric, area- and volume-based assessment of abdominal subcutaneous and visceral adipose tissue volumes using multi-detector computed tomography. *Int J Obes (Lond)* 2007; **31**(3): 500-506.
  102. Irving BA, Weltman JY, Brock DW, Davis CK, Gaesser GA, Weltman A. NIH ImageJ and Slice-O-Matic computed tomography imaging software to quantify soft tissue. *Obesity (Silver Spring)* 2007; **15**(2): 370-376.
  103. Fully-Automated Analysis of Body Composition from CT in Cancer Patients Using Convolutional Neural Networks. *OR 2.0/CARE/CLIP/ISIC@MICCAI*, 2018.
  104. Vreeland A, Persons KR, Primo HR, Bishop M, Garriott KM, Doyle MK *et al.* Considerations for Exchanging and Sharing Medical Images for Improved Collaboration and Patient Care: HIMSS-SIIM Collaborative White Paper. *J Digit Imaging* 2016; **29**(5): 547-558.
  105. Lenchik L, Boutin RD. Sarcopenia: Beyond Muscle Atrophy and into the New Frontiers of Opportunistic Imaging, Precision Medicine, and Machine Learning. *Semin Musculoskelet Radiol* 2018; **22**(3): 307-322.
  106. Kaplan SJ, Pham TN, Arbabi S, Gross JA, Damodarasamy M, Bentov I *et al.* Association of Radiologic Indicators of Frailty With 1-Year Mortality in Older Trauma Patients:

- Opportunistic Screening for Sarcopenia and Osteopenia. *JAMA Surg* 2017; **152**(2): e164604.
107. Beetz NL, Trippel TD, Philipp K, Maier C, Walter-Rittel T, Shnayien S *et al.* Discrepancy of echocardiography and computed tomography in initial assessment and 2-year follow-up for monitoring Marfan syndrome and related disorders. *Sci Rep* 2022; **12**(1): 15333.
  108. Berger ML, Mamdani M, Atkins D, Johnson ML. Good research practices for comparative effectiveness research: defining, reporting and interpreting nonrandomized studies of treatment effects using secondary data sources: the ISPOR Good Research Practices for Retrospective Database Analysis Task Force Report--Part I. *Value Health* 2009; **12**(8): 1044-1052.
  109. Andrade C. The primary outcome measure and its importance in clinical trials. *J Clin Psychiatry* 2015; **76**(10): e1320-1323.
  110. Roman MJ, Rosen SE, Kramer-Fox R, Devereux RB. Prognostic significance of the pattern of aortic root dilation in the Marfan syndrome. *Journal of the American College of Cardiology* 1993; **22**(5): 1470-1476.
  111. Wolk MJ, Bailey SR, Doherty JU, Douglas PS, Hendel RC, Kramer CM *et al.* ACCF/AHA/ASE/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCT/SCMR/STS 2013 multimodality appropriate use criteria for the detection and risk assessment of stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and Society of Thoracic Surgeons. *Journal of the American College of Cardiology* 2014; **63**(4): 380-406.
  112. Asch FM, Yuriditsky E, Prakash SK, Roman MJ, Weinsaft JW, Weissman G *et al.* The Need for Standardized Methods for Measuring the Aorta: Multimodality Core Lab Experience From the GenTAC Registry. *JACC Cardiovascular imaging* 2016; **9**(3): 219-226.
  113. Mokashi SA, Svensson LG. Guidelines for the management of thoracic aortic disease in 2017. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2019; **67**(1): 59-65.
  114. Litmanovich DE, Tack DM, Shahrzad M, Bankier AA. Dose reduction in cardiothoracic CT: review of currently available methods. *Radiographics* 2014; **34**(6): 1469-1489.
  115. Keane MG, Pyeritz RE. Medical management of Marfan syndrome. *Circulation* 2008; **117**(21): 2802-2813.

116. Ocak I, Lacomis JM, Deible CR, Pealer K, Parag Y, Knollmann F. The aortic root: comparison of measurements from ECG-gated CT angiography with transthoracic echocardiography. *J Thorac Imaging* 2009; **24**(3): 223-226.
117. Frazao C, Tavoosi A, Wintersperger BJ, Nguyen ET, Wald RM, Ouzounian M *et al.* Multimodality Assessment of Thoracic Aortic Dimensions: Comparison of Computed Tomography Angiography, Magnetic Resonance Imaging, and Echocardiography Measurements. *J Thorac Imaging* 2020; **35**(6): 399-406.
118. Berman N. Comparison of means. *Methods Mol Biol* 2007; **404**: 117-142.
119. Beetz NL, Maier C, Shnayien S, Trippel TD, Gehle P, Fehrenbach U *et al.* Artificial intelligence-based analysis of body composition in Marfan: skeletal muscle density and psoas muscle index predict aortic enlargement. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2021.
120. Canoy D, Boekholdt SM, Wareham N, Luben R, Welch A, Bingham S *et al.* Body fat distribution and risk of coronary heart disease in men and women in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition in Norfolk cohort: a population-based prospective study. *Circulation* 2007; **116**(25): 2933-2943.
121. Kofler M, Reinstadler SJ, Mayr A, Stastny L, Reindl M, Dumfarth J *et al.* Prognostic implications of psoas muscle area in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2019; **55**(2): 210-216.
122. Ratnayake CB, Loveday BP, Shrikhande SV, Windsor JA, Pandanaboyana S. Impact of preoperative sarcopenia on postoperative outcomes following pancreatic resection: A systematic review and meta-analysis. *Pancreatology* 2018; **18**(8): 996-1004.
123. Britton KA, Massaro JM, Murabito JM, Kreger BE, Hoffmann U, Fox CS. Body fat distribution, incident cardiovascular disease, cancer, and all-cause mortality. *Journal of the American College of Cardiology* 2013; **62**(10): 921-925.
124. Williams GR, Muss HB, Shachar SS. Cachexia in patients with cancer. *Lancet Oncol* 2016; **17**(6): e220.
125. Weerink LBM, van der Hoorn A, van Leeuwen BL, de Bock GH. Low skeletal muscle mass and postoperative morbidity in surgical oncology: a systematic review and meta-analysis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2020; **11**(3): 636-649.
126. Hsu KJ, Liao CD, Tsai MW, Chen CN. Effects of Exercise and Nutritional Intervention on Body Composition, Metabolic Health, and Physical Performance in Adults with Sarcopenic Obesity: A Meta-Analysis. *Nutrients* 2019; **11**(9).
127. Maron BJ, Chaitman BR, Ackerman MJ, Bayés de Luna A, Corrado D, Crosson JE *et al.* Recommendations for physical activity and recreational sports participation for young patients with genetic cardiovascular diseases. *Circulation* 2004; **109**(22): 2807-2816.



128. Finkbohner R, Johnston D, Crawford ES, Coselli J, Milewicz DM. Marfan syndrome. Long-term survival and complications after aortic aneurysm repair. *Circulation* 1995; **91**(3): 728-733.
129. Gott VL, Laschinger JC, Cameron DE, Dietz HC, Greene PS, Gillinov AM *et al.* The Marfan syndrome and the cardiovascular surgeon. *Eur J Cardiothorac Surg* 1996; **10**(3): 149-158.
130. Beetz NL, Geisel D, Shnayien S, Auer TA, Globke B, Öllinger R *et al.* Effects of Artificial Intelligence-Derived Body Composition on Kidney Graft and Patient Survival in the Eurotransplant Senior Program. *Biomedicines* 2022.
131. Manabe S, Kataoka H, Mochizuki T, Iwadoh K, Ushio Y, Kawachi K *et al.* Impact of visceral fat area in patients with chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol* 2021; **25**(6): 608-620.
132. Fried LP, Kronmal RA, Newman AB, Bild DE, Mittelmark MB, Polak JF *et al.* Risk factors for 5-year mortality in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Jama* 1998; **279**(8): 585-592.
133. Pinter J, Hanson CS, Chapman JR, Wong G, Craig JC, Schell JO *et al.* Perspectives of Older Kidney Transplant Recipients on Kidney Transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017; **12**(3): 443-453.
134. Beetz NL, Geisel D, Maier C, Auer TA, Shnayien S, Malinka T *et al.* Influence of Baseline CT Body Composition Parameters on Survival in Patients with Pancreatic Adenocarcinoma. *J Clin Med* 2022; **11**(9).
135. Kunzmann V, Siveke JT, Algül H, Goekkurt E, Siegler G, Martens U *et al.* Nab-paclitaxel plus gemcitabine versus nab-paclitaxel plus gemcitabine followed by FOLFIRINOX induction chemotherapy in locally advanced pancreatic cancer (NEOLAP-AIO-PAK-0113): a multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2021; **6**(2): 128-138.
136. Hackert T, Sachsenmaier M, Hinz U, Schneider L, Michalski CW, Springfield C *et al.* Locally Advanced Pancreatic Cancer: Neoadjuvant Therapy With Folfirinox Results in Resectability in 60% of the Patients. *Ann Surg* 2016; **264**(3): 457-463.
137. Mizrahi JD, Surana R, Valle JW, Shroff RT. Pancreatic cancer. *Lancet (London, England)* 2020; **395**(10242): 2008-2020.
138. Choi Y, Oh DY, Kim TY, Lee KH, Han SW, Im SA *et al.* Skeletal Muscle Depletion Predicts the Prognosis of Patients with Advanced Pancreatic Cancer Undergoing Palliative Chemotherapy, Independent of Body Mass Index. *PLoS One* 2015; **10**(10): e0139749.

139. Ninomiya G, Fujii T, Yamada S, Yabusaki N, Suzuki K, Iwata N *et al.* Clinical impact of sarcopenia on prognosis in pancreatic ductal adenocarcinoma: A retrospective cohort study. *Int J Surg* 2017; **39**: 45-51.
140. Pipek LZ, Baptista CG, Nascimento RFV, Taba JV, Suzuki MO, do Nascimento FS *et al.* The impact of properly diagnosed sarcopenia on postoperative outcomes after gastrointestinal surgery: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2020; **15**(8): e0237740.
141. Sehoul J, Mueller K, Richter R, Anker M, Woopen H, Rasch J *et al.* Effects of sarcopenia and malnutrition on morbidity and mortality in gynecologic cancer surgery: results of a prospective study. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2021; **12**(2): 393-402.
142. van de Bool C, Rutten EPA, van Helvoort A, Franssen FME, Wouters EFM, Schols A. A randomized clinical trial investigating the efficacy of targeted nutrition as adjunct to exercise training in COPD. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2017; **8**(5): 748-758.
143. Naito T, Mitsunaga S, Miura S, Tatematsu N, Inano T, Mouri T *et al.* Feasibility of early multimodal interventions for elderly patients with advanced pancreatic and non-small-cell lung cancer. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2019; **10**(1): 73-83.
144. Dzaye O, Dudum R, Mirbolouk M, Orimoloye OA, Osei AD, Dardari ZA *et al.* Validation of the Coronary Artery Calcium Data and Reporting System (CAC-DRS): Dual importance of CAC score and CAC distribution from the Coronary Artery Calcium (CAC) consortium. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2020; **14**(1): 12-17.
145. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F *et al.* Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* 2010; **39**(4): 412-423.
146. Prado CM, Lieffers JR, McCargar LJ, Reiman T, Sawyer MB, Martin L *et al.* Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study. *Lancet Oncol* 2008; **9**(7): 629-635.
147. Van Ancum JM, Scheerman K, Jonkman NH, Smeenk HE, Kruizinga RC, Meskers CGM *et al.* Change in muscle strength and muscle mass in older hospitalized patients: A systematic review and meta-analysis. *Exp Gerontol* 2017; **92**: 34-41.
148. Assouline B, Cools E, Schorer R, Kayser B, Elia N, Licker M. Preoperative Exercise Training to Prevent Postoperative Pulmonary Complications in Adults Undergoing Major Surgery. A Systematic Review and Meta-analysis with Trial Sequential Analysis. *Ann Am Thorac Soc* 2021; **18**(4): 678-688.
149. Ziemann M, Heßler N, König IR, Lachmann N, Dick A, Ditt V *et al.* Unacceptable human leucocyte antigens for organ offers in the era of organ shortage: influence on

- waiting time before kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2017; **32**(5): 880-889.
150. Stel VS, Kramar R, Leivestad T, Hoitsma AJ, Metcalfe W, Smits JM *et al.* Time trend in access to the waiting list and renal transplantation: a comparison of four European countries. *Nephrol Dial Transplant* 2012; **27**(9): 3621-3631.
  151. Alberdi RZ, Llanes AB, Ortega RA, Expósito RR, Collado JM, Verdes TQ *et al.* Effect of radiologist experience on the risk of false-positive results in breast cancer screening programs. *European radiology* 2011; **21**(10): 2083-2090.
  152. Pinsky PF, Prorok PC, Yu K, Kramer BS, Black A, Gohagan JK *et al.* Extended mortality results for prostate cancer screening in the PLCO trial with median follow-up of 15 years. *Cancer* 2017; **123**(4): 592-599.
  153. Jones K, Gordon-Weeks A, Coleman C, Silva M. Radiologically Determined Sarcopenia Predicts Morbidity and Mortality Following Abdominal Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World J Surg* 2017; **41**(9): 2266-2279.

## 9 Danksagung

Als erster Stelle danke ich meinem Mentor Herrn Prof. Dr. Dominik Geisel, der mir durch seine großartige Expertise und Begeisterung für die Radiologie immer wieder neben der klinischen Tätigkeit geholfen hat, Freiräume für die Forschung zu schaffen. Besonders wertvoll war die Unterstützung bei der erfolgreichen Bewerbung für das „BIH Clinician Scientist“ Programm. Ebenso unterstützend und hilfreich waren Herr PD Dr. Uli Fehrenbach und Herr PD Dr. Timo Auer, die für mich von Anfang als Ansprechpartner zur Verfügung standen. Meinem zweiten Mentor Herrn Prof. Dr. Tobias Penzkofer danke ich, dass er mir bei meinen ersten Schritten in der radiologischen Forschung geholfen hat und mir die Möglichkeit gegeben hat, interdisziplinäre Prostata-Studien durchzuführen. Herrn Prof. Dr. Bernd Hamm danke ich für das große Vertrauen und die Möglichkeit, Forschung und Klinik miteinander zu vereinbaren. Meinen klinischen Mentoren Frau Dr. Brigitta Globke, Herrn Prof. Dr. Robert Öllinger und Herrn PD Dr. Tobias Trippel danke ich für die langjährige Begleitung und wissenschaftliche Kooperation während meiner klinischen Ausbildung in der Kardiologie und Radiologie. Frau Dr. Anne Frisch danke ich für die exzellente Unterstützung bei der Planung und Umsetzung meiner Lehre. Dem Berlin Institute of Health (BIH) danke ich für die Förderung meiner Forschung und die Möglichkeit geschützte Forschungszeiten wahrnehmen zu können. Meinem Freund Dr. Seyd Shnayien danke ich für seine Hilfe und Motivation, ohne die ich das zeitzehrende Projekt „Habilitation“ nicht geschafft hätte. Ebenso danke ich meinen Brüdern Phil, Ben und Tim, die mich immer wieder angespornt haben, an den Projekten weiterzuarbeiten. Zuletzt gilt mein Dank meiner Mutter, Frau Prof. Dr. Sibylle Rahm, die neben ihren Verpflichtungen als vierfache Mutter eine steile Karriere vollzogen hat und für mich ein großes akademisches Vorbild ist.

## 10 Erklärung

### Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

30.03.2023

Datum

Unterschrift