

Diplomarbeit

Texturanalyse von Röntgenaufnahmen des Thorax bei COVID-19 - Korrelation mit Laborparametern und Stellenwert in der Einschätzung der Prognose

eingereicht von

Arda Cakir

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

**LKH Graz II, Standort West
Institut für Radiologie**

unter der Anleitung von

**Prim. Univ.-Prof. Dr. Helmut Schöllnast, MBA
Dr. med. univ. Michael August Johann Janisch**

Graz, am 06.06.2024

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 06.06.2024

Arda Cakir eh.

Danksagungen

Ich möchte mich bedanken bei Herrn Prim. Univ.-Prof. Dr. Helmut Schöllnast für die kompetente und zuvorkommende Betreuung bei der Erstellung dieser Arbeit.

Ebenfalls großen Dank an Herrn Mag. Quehenberger für die enorme Unterstützung bei der statistischen Analyse der Daten.

Zusammenfassung

Hintergrund:

Die Diplomarbeit befasst sich mit der Fragestellung, ob es eine Korrelation zwischen Parametern, die durch Texturanalysen von Röntgen-Thorax-Bildern gewonnenen wurden und klinischen, sowie Laborparametern von COVID-19-Patient*innen gibt.

In dieser Arbeit wird eine retrospektive Studie vorgestellt, die den Zusammenhang zwischen Texturanalysen von Röntgenbildern des Thorax von COVID-19-Patient*innen und klinischen Parametern untersucht. Ziel ist es, aufzeigen zu können, dass mittels Radiomics generierter Daten aus Röntgenbildern eine möglichst genaue Prognose der Erkrankung gegeben werden kann. Das Röntgen-Thorax ist eine einfache und kostengünstige Routineuntersuchung und wird bei fast allen Patient*innen mit Dyspnoe oder Verdacht auf eine Pneumonie in der Notaufnahme durchgeführt. Bisherige Studien zeigen bereits, dass mittels Texturanalysen aus CT-Bildern die Prognose für COVID-19-Patient*innen gut vorhergesagt werden kann. Ob ein Vorhersagemodell, basierend auf Algorithmen des maschinellen Lernens, mittels Texturdaten aus Röntgenbildern und Laborwerten eine vergleichbare Leistung erbringen kann, ist Gegenstand dieser Studie.

Methoden:

Die Studie beinhaltet eine Stichprobe von 250 PCR-positiven COVID-19-Patient*innen, die im Zeitraum von November 2020 bis Mai 2021 in Graz behandelt wurden. Bei allen Patient*innen wurden Röntgenaufnahmen des Brustkorbs durchgeführt und anschließend Texturanalysen durchgeführt. Die Bildsegmentierung wurde mit der Open-Source-Software 3D Slicer (Version 4.11.0-2019-03-24) durchgeführt und die Extraktion von Radiomics-Merkmalen wurde mit SlicerRadiomics durchgeführt. Die klinischen Parameter und Laborwerte wurden anhand der Krankenakten erfasst und umfassen neben Aufenthaltsdauer, Intensivpflichtigkeit und -dauer, Notwendigkeit und Dauer einer Intubation und Überlebensdauer unter anderem verschiedene Laborparameter (BGA, Blutbild, Gerinnungswerte, Entzündungswerte) und andere COVID-19 relevante Blutwerte.

Ergebnisse:

Die Ergebnisse zeigen, bei einer auswertbaren Datenmenge von N=237, signifikante Globaltests zwischen Texturparametern und Mortalität sowie zwischen Laborwerten und Mortalität. Die Bewertung von vier Klassifizierungsalgorithmen, welche die Mortalität anhand von Texturparametern und Laborwerten vorhersagen sollen, zeigt eine ähnlich gute

Leistung für alle verwendeten Algorithmen: AdaBoost (AUC= 0.7328), Elastic Net (AUC= 0.7334), Gradient Boosting Machines (AUC= 0.7314), Support Vector Machines (AUC= 0.734). Das Miteinbeziehen von Texturparametern in die Algorithmen führt zu keiner verbesserten Leistung der Algorithmen, die nur mit Laborwerten trainiert wurden.

Fazit:

Die Studie verdeutlicht, dass Laborwerte wertvolle Informationen bezüglich der Schwere der Erkrankung widerspiegeln und Machine-Learning-Algorithmen mit diesen Werten trainiert werden könnten, um möglichst genaue Prognoseinstrumente für COVID-19 zu entwickeln. Texturparameter aus Röntgenbildern erbrachten diesbezüglich keinen aussagekräftigen Mehrwert für die Performance der verschiedenen Klassifikationsmethoden und somit für die Prognoseabschätzung.

Es ist möglich, dass andere Einflussfaktoren oder eine umfassendere Datenintegration erforderlich sind, um die Prognosegenauigkeit für Vorhersagemodelle mit ausschließlich klinischen Parametern für COVID-19-Patient*innen zu erhöhen.

Abstract

Background:

The thesis deals with the question of whether there is a correlation between parameters obtained through texture analysis of chest X-ray images with clinical and laboratory parameters of COVID-19 patients.

In this work, a retrospective study is presented that investigates the relationship between structural analyses of X-ray images of COVID-19 patients and clinical parameters. The aim is to show that data generated through radiomics from X-ray images can provide an accurate prognosis of the disease. Chest X-ray is a simple and inexpensive routine examination and is performed on almost all patients with dyspnea or suspected pneumonia in the emergency department. Previous studies already show that adequate prognosis for COVID-19 patients can be provided through structural analyses of CT images. Whether a prediction model based on machine learning algorithms, using texture data from X-ray images and laboratory values, can achieve comparable performance is the focus of this study.

Methods:

The study includes a sample of 250 PCR-positive COVID-19 patients who were treated in Graz between November 2020 and May 2021. Chest X-ray images were performed on all patients, and then structural analyses were conducted. Image segmentation was performed using the open-source 3D Slicer software (version 4.11.0-2019-03-24), and radiomics feature extraction was done using SlicerRadiomics.

Clinical parameters were collected from medical records and include, in addition to length of stay, intensive care requirement and duration, need and duration of intubation, and survival time, various laboratory parameters (blood gas analysis, complete blood count, coagulation values, inflammation markers) and other COVID-19 relevant blood values.

Results:

Results indicate significant global tests between texture parameters and mortality, as well as between laboratory values and mortality, with an analyzable data set of $N=237$. Evaluation of four classification algorithms predicting mortality based on texture parameters and laboratory values shows a similarly good performance for all methods: AdaBoost (AUC=0.7328), Elastic Net (AUC=0.7334), Gradient Boosting Machines (AUC=0.7314), Support Vector Machines (AUC=0.734). The inclusion of texture

parameters in the algorithms does not lead to improved algorithm performance compared to those trained only with laboratory values.

Conclusion:

The study emphasizes that laboratory values reflect valuable information regarding the severity of the disease, and machine learning algorithms trained with these values could be used to develop highly accurate prognostic instruments for COVID-19. Texture parameters from X-ray images did not add meaningful value for the performance of various classification methods and thus for prognosis estimation.

It is possible that other influencing factors or comprehensive data integration are required to increase the prognostic accuracy for prediction models based only on clinical parameters for COVID-19 patients.

Inhaltsverzeichnis

<u>DANKSAGUNGEN</u>	<u>1</u>
<u>ZUSAMMENFASSUNG.....</u>	<u>2</u>
<u>ABSTRACT</u>	<u>4</u>
<u>INHALTSVERZEICHNIS.....</u>	<u>6</u>
<u>ABKÜRZUNGEN UND DEREN ERKLÄRUNG.....</u>	<u>8</u>
<u>ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....</u>	<u>11</u>
<u>TABELLENVERZEICHNIS</u>	<u>12</u>
<u>1 EINLEITUNG.....</u>	<u>13</u>
1.1 ANATOMISCHE GRUNDLAGEN DER LUNGE	14
1.1.1 TOPOGRAFISCHE GRUNDLAGEN.....	14
1.1.2 LUNGENLAPPEN UND -SEGMENTE	15
1.1.3 PLEURA.....	16
1.1.4 GEFÄßE UND LYMPHSYSTEM	17
1.2 COVID-19.....	19
1.2.1 KLINIK.....	20
1.2.2 DIAGNOSTIK.....	23
1.2.3 PROGNOSE	23
1.3 RADIOMICS	25
1.3.1 KÜNSTLICHE INTELLIGENZ	25
1.3.2 ARBEITSPROZESS.....	26
<u>2 MATERIAL UND METHODEN.....</u>	<u>31</u>
2.1 STUDIENAUFBAU	31
2.1.1 HYPOTHESEN	32
2.1.2 STUDIENKOLLEKTIV.....	32
2.1.3 EINSCHLUSSKRITERIEN	32
2.2 DATEN	33
2.2.1 DATENERHEBUNG	34
2.3 STATISTISCHE METHODEN.....	35
<u>3 ERGEBNISSE – RESULTATE MIT GRAPHISCHEN DARSTELLUNGEN</u>	<u>37</u>
3.1 DESKRIPTIVE ANALYSE	37
3.2 UNTERSCHIED ZWISCHEN VERSTORBENEN UND ÜBERLEBENDEN	41
3.3 GLOBALTEST	45
3.3.1 GLOBALTEST FÜR LABORPARAMETER.....	45

3.3.2	GLOBALTEST FÜR TEXTURPARAMETER	46
3.4	REGRESSIONSANALYSEN	47
3.5	ROC-ANALYSE	48
4	<u>DISKUSSION UND VERGLEICH.....</u>	50
5	<u>SCHLUSSFOLGERUNG</u>	55
	<u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	56

Abkürzungen und deren Erklärung

A.	Arteria
Aa.	Arteriae
ACE2	Angiotensin Converting Enzyme 2
AdaBoost, ada	Adaptive Boosting
ALT	Alanin-Aminotransferase
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
AST	Aspartat-Aminotransferase
AUC	area under the curve
BGA	Blutgasanalyse
BV	Boxplot-Verteilung
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CK	Creatin-Kinase
cm	Zentimeter
COVID-19	coronavirus disease 2019
CPAP	continuous positive airway pressure
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
Ct	cycle threshold
DSGVO	Datenschutz-Grundverordnung
en	Elastic Net
etc.	et cetera
EU	Europäische Union
FDR	False Detective Rate
fdr.wilc	False Detective Rate des Wilcoxon-Tests
GBM, gbm	Gradient Boosting Machine
G/L	Giga/Liter
HF	High-Flow(-Sauerstofftherapie)
HIV	human immunodeficiency virus
HST	Harnstoff
IBSI	Image Biomarker Standardization Initiative
IL	Interleukin

INR	International Normalized Ratio
KI	Künstliche Intelligenz
LASSO	Least Absolute Shrinkage and Selection Operator
LDA	linear discriminant analysis
LDH	Lactatdehydrogenase
LKH Graz	Landeskrankenhaus Graz
Log, log.	Logarithmus
Max.	Maximalwert
Med	Median
Med_lebt	Median in der Gruppe der Überlebenden
Med_tot	Median in der Gruppe der Verstorbenen
mg/dl	Milligramm/Deziliter
µg/L	Mikrogramm/Liter
Min.	Minimalwert
µL	Mikroliter
mmhg	Millimeter Quecksilbersäule
mmol/L	Millimol/Liter
MODS	multi organ dysfunction syndrome
MRT	Magnetresonanztomographie
NAs	Anzahl fehlender Werte
NIV	nicht-invasive Beatmung
N, n	Gesamtzahl der Patient*innen
N_lebt	Anzahl erfasster Werte in der Gruppe der Überlebenden
N_tot	Anzahl erfasster Werte in der Gruppe der Verstorbenen
ng/ml	Nanogramm/Milliliter
O₂	Sauerstoff
ORF1	open reading frame 1
pCO₂	Kohlenstoffdioxidpartialdruck
PCR	polymerase chain reaction
PET	Positronenemissionstomographie
pH	potentia Hydrogenii
pO₂	Sauerstoffpartialdruck
PTT	partielle Thromboplastinzeit

p.wilc	p-Wert des Wilcoxon-Tests
RNA	ribonucleic acid
ROC-Analyse	Receiver Operating Characteristic-Analyse
ROI	region of interest
Rr.	Rami
RT-PCR-Test	Realtime- PCR -Test
SARS-CoV-2	severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2
SDHGLE	Small Dependence High Gray Level Emphasis
SVM, svm	Support Vector Machine
TNF-α	Tumornekrosefaktor- α
U/L	Unit/Liter
V.	Vena
VOI	volume of interest
Vv.	Venae
X-RAY	Röntgenstrahlung

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Boxplot-Verteilung der Laborparameter	39
Abbildung 2: BV der Texturparameter, normalisiert auf Mittelwert=0 und Standardabweichung=1,	40
Abbildung 3: Verteilung der signifikanten Laborwerte mit $FDR < 0,05$	42
Abbildung 4: Verteilung signifikanter Texturparameter mit $FDR < 0,05$, winsorisiert.....	44

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Charakteristika der Patient*innen (N=237).....	37
Tabelle 2: deskriptive Statistik der Laborparameter.....	38
Tabelle 3: Wilcoxon-Test auf Unterschied zwischen Verstorbenen und Überlebenden.....	41
Tabelle 4: Ergebnisse der Regressionsanalyse	47
Tabelle 5: ROC-Analyse der Klassifikatoren und Genauigkeit	48
Tabelle 6: Vergleich ausgewählter Studien	51

1 Einleitung

Die COVID-19-Pandemie hat weltweit zu einer enormen Belastung des Gesundheitssystems geführt. Die Behandlung von COVID-19-Patient*innen erfordert eine sorgfältige Überwachung und Diagnostik, um mögliche Komplikationen rechtzeitig zu erkennen und angemessen zu behandeln.

In diesem Zusammenhang spielt die Bildgebung eine wichtige Rolle. Eine der wichtigsten Methoden zur Diagnose und Verlaufskontrolle von COVID-19-Patient*innen ist die Röntgen-Thorax-Bildgebung. Sie stellt eine kostengünstige und schnell durchführbare Alternative zu der sensitiveren CT-Untersuchung dar.

Die medizinische Bildgebung hat in den letzten Jahrzehnten enorme Fortschritte gemacht und spielt eine entscheidende Rolle in der Diagnostik und Therapie von verschiedenen Erkrankungen. Die Röntgen-Bildgebung, die unter anderem zur Beurteilung von Erkrankungen der Lunge und anderer Organe verwendet wird, ist dabei eine der am häufigsten eingesetzten bildgebenden Modalitäten.

In dieser Diplomarbeit werden die Ergebnisse einer retrospektiven Studie mit COVID-19-Patient*innen vorgestellt, bei der Röntgen-Thorax-Bilder mittels Radiomics analysiert und mit klinischen Laborparametern korreliert werden. Ziel der Studie ist es, Zusammenhänge von Ergebnissen aus der maschinellen Texturanalyse von Röntgenbildern und Laborwerten von COVID-19-Patient*innen zu identifizieren, um die Diagnostik und Prognose von Patient*innen mit COVID-19 zu verbessern.

Dazu werden moderne Bildanalyse-Methoden und maschinelles Lernen eingesetzt, um komplexe Strukturen in den Röntgenbildern zu identifizieren und zu quantifizieren. Die Ergebnisse der Studie sollen dazu beitragen, effektive Diagnose- und Überwachungsverfahren für COVID-19-Patient*innen zu entwickeln. Die Arbeit könnte darüber hinaus auch einen Beitrag zur Entwicklung von präzisen und schnellen Diagnoseverfahren im Bereich der Radiologie leisten.

Der Anfang der Diplomarbeit handelt von den anatomischen Grundlagen der Lunge sowie der COVID-19 Erkrankung und soll zum grundlegenden Verständnis des Organs und der

Erkrankung beitragen und helfen, weitere Zusammenhänge und Ergebnisse anderer Studien einfacher zu verstehen.

Der Begriff der Radiomics wird erklärt und es werden die gängigen Arbeitswege beschrieben, Strukturanalysen mit radiologischen Bildern durchzuführen und wie diese für den klinischen Kontext nutzbar gemacht werden können.

Es folgt eine Erklärung von Material und Methoden sowie der statistischen Ergebnisse und deren Erläuterungen.

Die Diplomarbeit schließt mit einer Diskussion der Studienergebnisse ab und einer kritischen Reflexion zu Inhalt und Methoden. Weiters erfolgt eine Möglichkeit der Implikation für Theorie und Praxis und Anregungen für weitere Arbeiten.

1.1 Anatomische Grundlagen der Lunge

1.1.1 Topografische Grundlagen

Die Lunge ist ein paarig aufgebautes Organ im Thorax aus einem rechten und einem linken Lungenlappen (Pulmo dexter et sinister). Die kegelförmigen Lungenlappen sitzen mit ihrer Basis dem Zwerchfell konkav auf und ragen mit ihren abgerundeten Spitzen (Apex pulmonis) in den Halsbereich in die Pleurakuppel (Cupula pleurae).

Der Lungenanteil, der den Rippen zugewandt ist, hat eine konvexe Wölbung (Facies costalis), der mediastinale Anteil ist konkav gewölbt (Facies mediastinalis).

Die Facies costalis grenzt mit ihrer kantigen Margo sternalis an die Facies mediastinalis an. An der Facies mediastinalis befindet sich die Umschlagstelle der beiden Pleurablätter (Pleura visceralis und Pleura parietalis), die eine nach kaudal reichende kommaförmige Struktur bildet und kaudal des Lungenhilums das Ligamentum pulmonale formt. Im oberen Teil der Umschlagstelle liegt das Lungenhilum selbst, hier verläuft die Lungenwurzel (Radix pulmonis), die aus in die Lunge eintretenden Gefäßen, Nerven und Bronchien besteht.(1)

Das Hilum der Lunge ist die Vertiefung auf der medialen Oberfläche der Lunge, durch welche die systemischen und pulmonalen Arterien und Venen sowie die Bronchien, Lymphgefäße und Nerven in die Lunge eintreten und aus ihr austreten. Außerdem befinden sich in diesem Bereich mehrere Lymphknoten.(2)

Die Pulmonalarterien bestimmen in erster Linie das Bild des Lungenhilus in der Röntgenaufnahme. Dabei liegt der rechte Hilus in der Regel 1-2 cm unterhalb des linken Lungenhilus. Lungenvenen und Lymphknoten spielen bei der Bildgebung des Hilus keine

wesentliche Rolle. Die Bronchien sind gut darstellbar, wenn sie in Richtung des Strahlenganges liegend getroffen werden. Bei Lymphknotenvergrößerungen kann es zu einer Verschmälerung des aortopulmonalen Fensters zwischen Aortenbogen und Truncus pulmonalis kommen, die man in der seitlichen Thoraxaufnahme beobachten kann.(3)

1.1.2 Lungenlappen und -segmente

Die Luftröhre (Trachea) ist ein 10-12 cm langes Hohlorgan, das am Ringknorpel (Cartilago cricoidea) des Larynx beginnt und sich in der Regel in Höhe des vierten Brustwirbelkörpers mit einem Bifurkationswinkel von 55-65° beim Erwachsenen in die beiden Hauptbronchien aufteilt (Bronchus principalis dexter et sinister). Dabei ist der linke Hauptbronchus enger, länger und mit einem Winkel von etwa 35° zur Trachea abgewinkelt. Der rechte Hauptbronchus verläuft im Vergleich spitzer zur Trachea zu (etwa 20°). Die Lunge wird durch die folgenden weiteren baumartigen Aufzweigungen des Bronchialbaums im Verlauf nach kaudal in Lungenlappen, Segmente, Läppchen und Azini gegliedert.(4)

Die Lungen werden durch Fissuren (Fissurae pulmonis), die bis zum Hilum reichen, und durch die Aufzweigungen der Hauptbronchien in Lappenbronchien, in Lungenlappen unterteilt. In der Regel besteht die rechte Lunge aus drei und die linke Lunge aus zwei Lungenlappen. Jede Lunge besitzt dabei einen Oberlappen, der durch eine schräge Fissura obliqua von dem Unterlappen getrennt wird. Bei der rechten Lunge gibt es noch einen zusätzlichen mittleren Lungenlappen, der durch eine horizontale Fissur vom oberen Abschnitt getrennt ist (Fissura horizontalis).(1)

Anstatt eines Mittellappens wird der kaudale Teil des linken oberen Lappens von der Lingula gebildet. Jeder Lungenlappen enthält zwei bis fünf Segmente.(2)

Die Lungensegmente werden durch Bindegewebssepten separiert, die mit dem freien Auge schon nicht mehr auf der Oberfläche erkennbar sind. Die linke Lunge besitzt in der Regel neun und die rechte Lunge zehn Segmente. Diese sind kegelförmig aufgebaut und verlaufen mit ihrer Spitze Richtung Lungenhilum. Die Lungensegmente bilden jeweils eine in sich geschlossene Organeinheit und funktionieren unabhängig voneinander. Dabei verläuft in ihrer Mitte jeweils ein Ast des jeweiligen Lappenbronchus, die sogenannten Segmentbronchien, und ein Ast der Arteria Pulmonalis. Die Venen der Lungensegmente verlaufen im Bindegewebe auf der Oberfläche.(4)

Die Segmentbronchien teilen sich in ca. 6-12 Schritten zu immer kleiner werdenden Bronchien, bis schließlich die Bronchioli entstehen, bei denen kein Knorpel mehr im

Gewebe nachweisbar ist. Die erste Generation an Bronchioli wird als Bronchiolus lobularis bezeichnet. Die letzten Teilungsschritte des Bronchialbaums enthalten die Aufzweigung der Bronchioli in Bronchioli terminales, Bronchioli respiratorii und die daraus entstehenden Ductuli alveolares. Diese beinhalten die Alveolen, die kleinste respiratorische Einheit. Ein Bronchiolus lobularis versorgt ein Lungenläppchen, das aus etwa 12-18 Azini besteht. Ein Azinus bezeichnet die Versorgungsstruktur aus einem Bronchiolus terminalis und etwa 200 dazugehörigen Alveolen.(1)

Die Bronchioli terminales markieren das Ende des konduktiven Systems. Diese teilen sich weiter auf in die Bronchioli respiratorii, die bereits Alveolen enthalten und so am Gasaustausch der Lunge beteiligt sind. Nach den Bronchioli folgen Ducti alveolares, aus denen viele Sacculi alveolares entstammen. Diese sind Gruppen aus Alveolen, in denen schließlich der Gasaustausch zwischen Luft und Kapillarblut erfolgen kann.(4)

Das Lungenparenchym ist weitgehend nicht im Röntgenbild darstellbar, da die Wände des luftleitenden Systems im Verlauf immer dünner werden und somit strahlendurchlässig sind. Nur die zentralen Anteile der Bronchien (Trachea, Haupt- und Lappenbronchien) sind darstellbar. Die Pulmonalarterienäste sind dagegen bis zu 1-2 cm an die Lungengrenzen sichtbar.(3)

1.1.3 Pleura

Die Lunge wird von der Pleura, dem Lungenfell, bedeckt. Diese sorgt für die glatte und glänzende Oberfläche der Lunge. Es wird die Pleura visceralis von der Pleura parietalis unterschieden. Die Pleura visceralis befindet sich an der Oberfläche der Lunge. Sie geht an der Stelle des Lungenhilums in die Pleura parietalis über, die die Wände der Brusthöhle bedeckt. Die Pleura parietalis wird je nach Region unterteilt in drei Abschnitte. In die Pleura costalis, die den Brustkorb auskleidet, in die Pleura diaphragmatica, die dem Zwerchfell aufliegt und die Pleura mediastinalis, die sich entlang des Mediastinums erstreckt. Die Pleurahöhle bezeichnet den Bereich zwischen den beiden Pleurablättern (Pleura visceralis und Pleura parietalis). In diesem Pleuraspalt herrscht ein physiologischer negativer Druck.(4)

Der Pleuraspalt hat an den Lungenrändern physiologische Reserveräume, die man Recessus pleurales nennt und die der Lunge in der Inspiration als Reserveräume zur Entfaltung dienen. Der Recessus costodiaphragmaticus bildet den größten dieser Reserveräume und befindet sich am unteren Lungenrand am Übergang zwischen Pleura costalis und Pleura diaphragmatica.(1)

In diesem größten Recessus sammelt sich bei einem Pleuraerguss die Flüssigkeit im Stehen, diese ist dann mittels Röntgen- oder Ultraschalluntersuchung nachweisbar.(4)

1.1.4 Gefäße und Lymphsystem

In der Lunge werden zwei Gefäßsysteme voneinander unterschieden. Zum einen die Vasa publica (Aa. Pulmonales et Vv. Pulmonales), die für den Gasaustausch des Organismus zuständig sind, und zum anderen die Vasa privata (Aa. Bronchiales et Vv. Bronchiales), die die Lunge selbst mit Sauerstoff versorgen und drainieren.(4)

1.1.4.1 Vasa publica

Der Truncus pulmonalis entspringt aus der rechten Herzkammer und trennt sich unterhalb der Bifurcatio tracheae in die rechte und linke Pulmonalarterie (A. pulmonalis dexter et sinistra). Beide Pulmonalarterien folgen den baumartigen Aufzweigungen des Bronchialsystems und geben jeweils selbst Äste zu den jeweiligen funktionellen Lungeneinheiten ab. Die Lungenvenen drainieren das sauerstoffreiche Blut aus den Lungen und verlaufen von den Arterien und Bronchien getrennt, sie verlaufen intersegmental und münden schließlich paarweise (V. Pulmonalis superior et inferior) rechts und links in den linken Vorhof.(1)

Im Lungenhilus verlaufen die Vv. Pulmonales auf beiden Seiten unterhalb des Bronchus, während es bei den Aa. Pulmonales Seitenunterschiede gibt. Im rechten Lungenhilus verläuft die A. pulmonalis unterhalb des Bronchus. Im linken Lungenhilus liegt die A. pulmonalis über dem Bronchus.(4)

1.1.4.2 Vasa privata

Die Versorgung der Lunge selbst mit sauerstoffreichem Blut zur Aufrechterhaltung der Organleistungen erfolgt über ein getrenntes arterielles Versorgungssystem, die versorgenden Arterien werden als Rr. Bronchiales bezeichnet, die dazugehörigen Venen als Vv. Bronchiales. Die Rr. Bronchiales zeigen einen sehr variablen Ursprungsort, meist aus der Aorta in Höhe des linken Bronchus principalis sinister.(4)

Während die peripheren Vv. Bronchiales in die Lungenvenen drainieren, führen die Vv. Bronchiales in Nähe des Lungenhilus ihr Blut der Vena azygos und Vena hemiazygos zu.
(1)

1.1.4.3 Lymphabfluss

Der Lymphabfluss in der Lunge erfolgt über zwei getrennte Lymphsysteme. Es wird zwischen dem pulmonalen und dem subpleuralen Lymphsystem unterschieden. Im pulmonalen Lymphsystem verlaufen die Lymphgefäße nahe den Aa. Pulmonales und die regionären Lymphknoten liegen an der Aufzweigung der Segmentbronchien bzw. Lappenbronchien und neben dem Ösophagus. Die Sammellymphknoten liegen hier oberhalb und unterhalb der Bifurcatio tracheae. Über die Sammellymphknoten fließt die Lymphe in die paratrachealen Lymphknoten oder in den Truncus bronchomediastinalis. Über Letzteren fließt die Lymphe schließlich weiter in den Ductus lymphaticus dexter oder links in den Ductus thoracicus.

Das subpleurale Lymphsystem nimmt seinen Anfang in der Subserosa der Pleura pulmonalis. Die Lymphgefäße folgen hier dem Verlauf der V. pulmonalis.(4)

1.2 COVID-19

COVID-19 ist eine infektiöse Krankheit, die durch das Virus SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2) verursacht wird.

Die meisten Menschen, die mit dem Virus infiziert sind, erleiden milde bis moderate Atemwegserkrankungen und erholen sich in der Regel ohne besondere Behandlung. Andere werden jedoch schwerer krank und benötigen medizinische Hilfe. Ältere Menschen und solche mit zugrundeliegenden Vorerkrankungen wie beispielsweise Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Diabetes, chronischen Atemwegserkrankungen oder Krebs sind anfälliger für schwere Verläufe von COVID-19.

Das Virus kann sich bei Menschen per Tröpfcheninfektion über kleine Flüssigkeitspartikel aus dem Mund oder der Nase einer infizierten Person ausbreiten. Diese Partikel reichen von größeren Tropfen bis zu kleineren Aerosolen.(5)

Coronaviren waren auch schon vor der Pandemie 2020 unter Vögeln und Säugetieren verbreitet. Das Potential, beim Menschen schwerwiegende virale Pneumonien hervorzurufen, machte SARS-CoV-2 zu einer wesentlichen Belastung der Gesundheitssysteme weltweit. Seit dem Auftreten von SARS-CoV-2 haben die Viren eine steigende Anzahl von polymorphen Nukleotidpositionen entwickelt, die zu Veränderungen in den Aminosäuren führen. Diese Mutationen führen zur Bildung von veränderten Coronaviren, die in verschiedene Varianten oder Gruppen unterteilt werden können. Diese Veränderungen im Genom des Virus können mit unterschiedlichen Eigenschaften des Erregers in Verbindung gebracht werden, wie beispielsweise einer erhöhten Übertragbarkeit, einer veränderten Reaktion des Immunsystems oder einem möglicherweise schwereren Krankheitsverlauf.(6)

COVID-19 wurde zuerst im Dezember 2019 bei hospitalisierten Patient*innen mit einer viralen Pneumonie in Wuhan in China beschrieben, bei denen ein neuartiges Betacoronavirus mittels bronchioalveolärer Lavage isoliert werden konnte.(7)

Seit dem Ausbruch des Virus im Dezember 2019 sind weltweit über 763 Millionen bestätigte Fälle mit COVID-19 und über 6,9 Millionen Todesfälle registriert. In Österreich werden von der WHO bisher über 6 Millionen bestätigte COVID-19 Infektionen und mehr als 22 Tausend Todesopfer gezählt.(8)

1.2.1 Klinik

Die Virusinfektion betrifft in erster Linie die oberen Atemwege im Nasopharynx, wobei sich die Infektion dann weiter in den unteren Atemwegen und der gastrointestinalen Schleimhaut ausbreiten kann.

Pathophysiologisch kann man COVID-19 in drei unterschiedliche aufeinanderfolgende Phasen unterteilen:

1. Frühe Infektion
2. Pulmonale Manifestation
3. schwere hyperinflammatorische Phase

In der frühen infektiösen Phase vermehrt sich das Virus im Alveolarepithel, was zu einer Entzündungsreaktion mit lokaler Gefäßerweiterung, erhöhter Durchlässigkeit der Gefäßwände und Rekrutierung von Leukozyten führt. Die resultierende Herdpneumonie kann zu einer messbaren Hypoxämie führen, während die Patient*innen jedoch häufig noch keine schwerwiegende Atemnot verspüren. Erst im weiteren Verlauf, wenn die Entzündung zunimmt, klagen die Patient*innen zusätzlich zu den allgemeinen Krankheitsanzeichen wie Fieber, Müdigkeit oder Gliederschmerzen über Atembeschwerden und zeigen dann Dyspnoe.(9)

Häufige Symptome zu Beginn der Krankheit sind Fieber, Husten, Dyspnoe und Myalgie oder Müdigkeit. Weitere weniger häufigere Symptome sind Auswurf, Kopfschmerzen oder Hämoptysen und Durchfall.(10)

Schilling et al. beschreiben, dass Patient*innen am häufigsten über Husten (51%), Fieber (42%) und allgemeine Symptome wie Schwäche sowie Muskel- und Körperschmerzen (38%) berichteten. Zu den weiteren häufig gemeldeten Atemwegssymptomen gehörten eine laufende Nase (22%) und Halsschmerzen (19%). Lungenentzündung und Atemnot treten hauptsächlich bei Menschen im Alter von 60 Jahren oder älter auf, während eine laufende Nase bei jüngeren Altersgruppen viel häufiger ist. In 9% der Fälle berichten Patient*innen zudem über den Verlust des Geschmacks- oder Geruchssinns.(11)

In einer Analyse von Daten aus der ersten und zweiten COVID-19-Welle in Deutschland wurde der Prozentsatz der intensivpflichtigen hospitalisierten Patient*innen insgesamt auf etwa 33% geschätzt. 20% der hospitalisierten COVID-19-Fälle benötigten eine Beatmung. Der Median des Alters dieser Patient*innen lag bei 73 Jahren.(12)

Bezüglich der Bildgebung sind die Hauptbefunde in der CT-Bildgebung bei hospitalisierten Patient*innen eine bilaterale Lungenentzündung und milchglasartige Trübung. Weiters manifestiert sich die Erkrankung häufig mit einem Acute Respiratory

Distress Syndrome (ARDS), in schweren Verläufen kann es auch zu einem Multiorganversagen (MODS) kommen. Herzinsuffizienz, Schock, Niereninsuffizienz, Sepsis und diffuse intravaskuläre Thrombosen sind dagegen seltener im Verlauf von COVID-19.(13)

Häufige Auffälligkeiten in Blutuntersuchungen von hospitalisierten Patient*innen sind Leukopenie und Lymphopenie. Die Prothrombinzeit und der D-Dimer-Spiegel bei intensivpflichtigen Patient*innen sind in der Regel höher als bei nicht intensivpflichtigen Patient*innen.(10) Eine Leukozytose wird weniger oft beobachtet. Auch typisch sind erhöhte Werte des C-reaktiven Proteins (CRP) und erhöhte Laktatdehydrogenase (LDH). Einige Patient*innen weisen erhöhte Werte für Kreatinkinase, Procalcitonin und Bilirubin auf, während bei einigen eine verminderte Albumin Produktion und erhöhte Werte für ALT und AST festgestellt wurden.(13)

Laborchemisch kennzeichnend für einen schweren Verlauf ist ein sogenannter Zytokinsturm, mit Anstieg von verschiedenen proinflammatorischen Parametern, vor allem von Interleukin(IL)-6, IL-2, IL-7, Tumor-Nekrose-Faktor α (TNF- α), CRP, Procalcitonin und Ferritin. Prognostisch besonders relevant sind dabei IL-1, IL-6 und Ferritin, sowie D-Dimere und Troponin. Erhöhte Werte von IL-6, Ferritin, D-Dimeren und CRP stehen im Zusammenhang mit einer schlechteren Prognose der Erkrankung.(9, 14, 15)

Der Anstieg von Zytokinen bei der COVID-19-Pneumonie unterscheidet sich aber deutlich von dem bei einem klassischen ARDS, bei dem um ein Vielfaches höhere Konzentrationen von Zytokinen gemessen werden. Das unterscheidet COVID-19 zumindest in der Anfangsphase erheblich vom Verlauf eines hyperinflammatorischen ARDS. Im Vergleich zu Patient*innen mit ARDS spielt neben der eigentlichen Lungenentzündung vor allem die vaskuläre Entzündung mit thromboembolischen Ereignissen (Lungenembolie) im Zusammenhang mit COVID-19 eine entscheidende Rolle in Hinsicht auf Behandlungsbedürftigkeit und Mortalität. In einer vergleichenden postmortalen Studie wurde eine schwerwiegende Schädigung der Lungenblutgefäße einschließlich Mikrothrombosen beschrieben, die weit über das Ausmaß hinausgeht, das bei schwerem ARDS im Rahmen einer Influenzainfektion festgestellt wurde.(9, 16, 17)

Im Vergleich zum klassischen ARDS ist die Compliance der Lunge bei COVID-19 lange erhalten, sodass keine erhöhte Atemarbeit von Patient*innen geleistet werden muss, um die respiratorische Insuffizienz zu kompensieren, obwohl bereits früh die Berlin-Kriterien erfüllt werden und eine deutliche Hypoxämie vorliegen kann.(18)

Die zunehmende Hypoxämie wird am ehesten durch eine ausgeprägte Störung der Ventilations-Perfusions-Verteilung erklärt. Dabei spielen vaskuläre Schäden eine wesentliche Rolle, wobei ein vermuteter Verlust der hypoxischen Vasokonstriktion (Euler-Liljestrand-Mechanismus) angenommen wird, sowie mögliche Störungen in der Mikrozirkulation durch lokale Blutgerinnsel (In-situ-Thrombosen). Dies ist auf die Endothelschädigung sowie auf Vasodilatation der glatten Muskulatur durch vasoaktive und entzündliche Mediatoren zurückzuführen. Als physiologische Reaktion auf die Hypoxämie erfolgt eine Hyperventilation, die mit erhöhter Atemfrequenz und erniedrigten arteriellen pCO₂-Werten einhergeht, wobei die Erkrankten noch keine ausgeprägte Dyspnoe verspüren. Eine andauernde Hyperventilation jedoch belastet mechanisch die Lunge und kann zu weiteren Schädigungen führen. Diese Situation kann sich in kürzester Zeit verschlechtern, wenn der Lungenschaden fortschreitet und die Kapazitäten der Kompensation vom Organismus ausgeschöpft sind. Vor allem ein Anstieg der Atemfrequenz impliziert in dieser Phase die Verschlechterung der Atemsituation, diese kann sich in der arteriellen Blutgasanalyse mit einem erniedrigten Sauerstoff-Partialdruck und Hypokapnie mit Werten unter 30 mmHg manifestieren. Durch Sauerstoffzufuhr kann eine Entlastung in dieser Phase erreicht werden, die Effizienz bleibt jedoch aufgrund anzunehmender Shunt-Verbindungen innerhalb der Lunge limitiert. Mechanische Unterstützung der Atemtätigkeit zur Verhinderung weiterer Lungenschäden mittels nicht-invasiver Beatmung oder kontinuierlichem positiven Atemwegsdruck (CPAP) beispielsweise über eine Maskenvorrichtung oder eine komplette maschinelle Übernahme der Atemtätigkeit mittels Intubation stellen die weiteren Auswege dar.(9, 16, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25)

COVID-19 hat einen dynamischen Verlauf. Abhängig von der Entwicklung der Infektion kommt es entweder zu einer Stabilisierung zu diesem Zeitpunkt oder einer Verschlechterung der Lungenschädigung mit zunehmender Hypoxämie und einer verstärkten Inflammation, die immer mehr Bereiche der Lunge betrifft. In dieser hyperinflammatorischen Phase ähnelt die Erkrankung dann einem schweren Lungenversagen (pneumogenes ARDS) und es kann in weiterer Folge zum Multiorganversagen kommen.(9)

1.2.2 Diagnostik

Die Diagnose von COVID-19 stützt sich auf eine entsprechende Klinik, molekulargenetischen Nachweis des Virus in einem Nasen- oder Rachenabstrich und passender radiologischer Bildgebung.(9)

Der am häufigsten verwendete und zuverlässigste Test zur Diagnose von COVID-19 ist der RT-PCR-Test, der unter Verwendung von Nasopharynxabstrichen oder anderen Proben des oberen Atemtrakts durchgeführt wird, einschließlich Rachenabstrichen oder auch Speichel. Verschiedene Hersteller verwenden eine Vielzahl von RNA-Genzielen, wobei die meisten Tests auf eines oder mehrere der Gene der Hülle, des Nukleokapsids, des Spikes, der RNA-abhängigen RNA-Polymerase und ORF1 abzielen. Bei den meisten Erkrankten mit symptomatischer COVID-19-Infektion wird die virale RNA im Nasopharynx-Abstrich durch den sogenannten Cycle Threshold (Ct) gemessen, ist bereits ab Tag 1 der Symptome nachweisbar und erreicht in der Regel innerhalb der ersten Woche nach Symptombeginn seinen Höhepunkt. Der Ct ist die Anzahl von Replikationszyklen, die benötigt werden, um ein fluoreszierendes Signal zu erzeugen. Niedrigere Ct-Werte bedeuten höhere virale RNA-Lasten. Ein Ct-Wert von weniger als 40 wird klinisch als PCR-positiv berichtet. Diese Positivität nimmt bis zur dritten Woche ab und wird anschließend nicht mehr nachweisbar.(26)

Die mediane Dauer des Virus in Atemwegsproben von Patient*innen mit einem schweren Verlauf der Erkrankung beträgt ca. 21 Tage (14-30 Tage), und ist somit signifikant länger als bei Patient*innen mit einem leichten Verlauf, ca. 14 Tage (10-21 Tage). Bei Erkrankten mit leichten Symptomen erreicht die virale Last in den Atemwegsproben in der zweiten Woche nach Krankheitsbeginn ihren Höhepunkt, während die virale Last bei Patient*innen mit schweren Symptomen auch in der dritten Woche noch hoch bleibt.(27)

Eine kostengünstigere Alternative und Ergänzung zu molekularen Untersuchungen wie die PCR-Testung in der Akutdiagnostik bieten Antigentests, die mittlerweile von verschiedensten Herstellern angeboten werden und eine Infektion mit SARS-CoV-2 beispielsweise aus einer nasopharyngealen Probe nach 15 Minuten nachweisen können.(28)

1.2.3 Prognose

Entscheidende Risikofaktoren, die den Bedarf an medizinischer Intervention erhöhen und mit einer erhöhten Mortalität einhergehen sind bestimmte Begleiterkrankungen, das

männliche Geschlecht, hohes Alter, Raucherstatus und erhöhte D-Dimere. Das Mortalitätsrisiko bei hospitalisierten COVID-19-Patient*innen wird stark beeinflusst von Patient*innen mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung, kardiovaskulären Erkrankungen, Diabetes, Hypertonie und einer aktiven Krebserkrankung.(29)

Des Weiteren sind auch Menschen mit Demenz, Leberzirrhose oder einer Immunschwäche, beispielsweise bei einer HIV-Infektion, mit einer schlechteren Prognose behaftet.(30)

Der Rezeptor für SARS-CoV-2 im Menschen ist das Angiotensin-Converting-Enzym 2 (ACE2).(31)

ACE2 ist ein Co-Rezeptor für den Eintritt des Coronavirus in die Zelle. Daher könnte die Dichte von ACE2 in einem Gewebe mit der Schwere der Entzündung in diesem Gewebe korrelieren.(32)

Im normalen menschlichen Lungengewebe wird ACE2 auf Typ-I- und Typ-II-Alveolarepithelzellen exprimiert. Unter ihnen zeigen 83% der Typ-II-Alveolarepithelzellen eine ACE2-Expression. Die Bindung von SARS-CoV-2 an ACE2 führt wiederum zu einer erhöhten Expression von ACE2, die zu Schäden an den Alveolarepithelzellen führen kann. Schäden an den Alveolarepithelzellen können wiederum eine Reihe von systemischen Reaktionen und Inflammation bis hin zum Tod auslösen. Männer haben beispielsweise einen höheren ACE2-Spiegel in ihren Alveolarepithelzellen als Frauen.(33)

Dies könnte unter anderem Grund dafür sein, dass Männer etwas anfälliger für eine SARS-CoV-2-Infektion sind, eine tendenziell schwerere Krankheit zeigen und eine ungünstigere Prognose im Vergleich zu Frauen haben.(34)

1.3 Radiomics

Der Begriff Radiomics leitet sich von der Kombination von „Radiologie“ und „Omics“ ab. Diese beiden Begriffe vereinen medizinische bildgebende Verfahren und verschiedene Fachgebiete wie zum Beispiel Genomik oder Proteomik, die sich mit dem Zusammenspiel ähnlicher Einzelelemente beschäftigen. Vereinfacht thematisiert Radiomics die Extraktion einer großen Anzahl von strukturellen Merkmalen, sogenannten Texturparametern, aus radiologischen Bildern und deren Analyse, die man als Strukturanalyse bezeichnet. Die typische radiomische Strukturanalyse umfasst die Bewertung von strukturellen Merkmalen wie Größe oder Form, die nützliche räumliche Informationen zur Verteilung und zu Mustern von Pixeln oder Voxeln enthalten. Diese radiomischen Merkmale können dann zur Erstellung statistischer Modelle verwendet werden.(35)

Das Ziel von Radiomics ist es, Beziehungen zwischen radiologischen Bildern und ihren zugrundeliegenden Pathophysiologien durch quantitative Bildanalysen aufzudecken. Dafür werden explizit eine große Anzahl quantitativer Merkmale aus den Bildern extrahiert, Daten generiert und diese Datensets für die Erstellung von Hypothesen und Tests genutzt, um somit Instrumente für die ärztliche Entscheidungshilfe zu entwickeln.(36)

Für die Strukturanalysen werden in der Regel mathematische Methoden und Algorithmen verwendet, die auf Methoden der Künstlichen Intelligenz basieren.

1.3.1 Künstliche Intelligenz

Künstliche Intelligenz (KI) bezeichnet im Allgemeinen Systeme, die, basierend auf fortschrittlichen Rechenalgorithmen, genaue und logische Schlussfolgerungen aus einer großen Menge von Daten ziehen können.(37)

Das Lernen ist dabei eine grundlegende Bedingung für jedes intelligente Verhalten von Maschinen. KI ist ein allgemeines Konzept, das verschiedene Lernalgorithmen umfasst, nämlich maschinelles Lernen und Deep-Learning-Algorithmen. Obwohl das Konzept der KI bis in die 1950er Jahre zurückreicht, hat es erst mit dem Beginn des 21. Jahrhunderts aufgrund der Fortschritte in der Rechenleistung an Bedeutung gewonnen. Heute kann die KI-Technologie zahlreiche unverzichtbare Instrumente für intelligente Datenanalysen zur Lösung verschiedener medizinischer Probleme anbieten, insbesondere im Bereich der radiologischen Diagnostik. Dabei gestalten sich die Beziehungen zwischen Radiomics und KI wechselseitig. Aufgrund ihrer stetig wachsenden hochdimensionalen Natur benötigt die Radiomics-Forschung wesentlich leistungsfähigere Analysetools, und KI kann diesen

hochkomplexen Bedarf bedienen. Andererseits benötigen KI-Anwendungen in der medizinischen Bildanalyse zwangsläufig die Radiomics, da die Variablen, die für das Lernen und die Erstellung der KI-Modelle verwendet werden, eben durch radiomische Techniken (Merkmalsextraktion) bereitgestellt werden.(35)

Strukturanalysen können bei unterschiedlichen bildgebenden Verfahren angewendet werden, darunter Computertomographie, Magnetresonanztomographie, Positronen-Emissions-Tomographie, Röntgen und Ultraschall. Es gibt eine Vielzahl von derzeit verwendeten Erfassungstechniken. Darüber hinaus bieten verschiedene Hersteller unterschiedliche Bildrekonstruktionsmethoden an, die für jede Einrichtung je nach Bedarf angepasst werden können. Viele Studien verwenden eigens entwickelte Software, die oft nicht öffentlich geteilt wird, was die Reproduktion und den Vergleich von Ergebnissen erschwert. Dies ist oft ein Problem im multizentrischen Maßstab. Die Verwendung unterschiedlicher Erfassungs- und Bildverarbeitungstechniken können einen erheblichen Einfluss auf die Radiomics-Daten haben, da es sich um einen Prozess auf Pixel- oder Voxel-Ebene handelt, der das Bildrauschen beeinflussen und damit die Textur beeinträchtigen kann. Eine unterschiedliche falsche Pathologie könnte somit widergespiegelt werden. Diese Unterschiede können auch zu inkonsistenten Ergebnissen in radiomischen Analysen in unabhängigen Datensätzen führen, dies wird als eines der Hauptprobleme der Radiomics betrachtet.(35, 38, 39, 40)

Es fehlt an mehr Standardisierung, sowohl bei der Definition der Texturparameter als auch bei der Bildverarbeitung, was sich nachweislich erheblich auf die Zuverlässigkeit von radiomischen Daten auswirkt.(40)

Als ein Lösungsvorschlag für dieses Problem wurde PyRadiomics entwickelt, eine Open-Source-Plattform, die mit 3D Slicer oder auch eigenständig verwendet werden kann und die in der Lage ist, eine Vielzahl von fest codierten Strukturmerkmalen aus medizinischen Bildern zu extrahieren. PyRadiomics kann eine bessere Vergleichbarkeit und Reproduzierbarkeit von Ergebnissen ermöglichen, die mittels Strukturanalysen gewonnen werden.(40)

1.3.2 Arbeitsprozess

Der Arbeitsprozess von Strukturanalysen in Radiomics-Studien beinhaltet im Allgemeinen die Bildaufnahme, Bildsegmentierung, Merkmalsextraktion, Klassifizierung und klinische Anwendung.(41)

1.3.2.1 Bildaufnahme, Bildsegmentierung und Bildverarbeitung

Der erste Schritt in allen Radiomics-Forschungen ist die Bildaufnahme. CT, MRT und PET-Bildgebung gehören zu den am häufigsten verwendeten Modalitäten, obwohl auch Röntgenaufnahmen und andere Modalitäten ebenso genutzt werden können.(41)

Sobald ein ausreichend großes Datenset von Bildern aus der Zielpopulation gesammelt wurde, muss die region of interest (ROI, für zweidimensionale Daten) oder das volume of interest (VOI, für dreidimensionale Daten) segmentiert werden. ROIs/VOIs definieren die Region im Bild, in der die Texturparameter extrahiert werden. Die Bildsegmentierung ist ein wesentlicher Bestandteil in der Analyse von radiologischen Bildern. Es beschreibt die Aufteilung und Organisation von Bildinformationen in mehrere semantische Segmente oder Objekte, um spezifische zusammenhängende Merkmale oder Regionen zu identifizieren. Die Bildsegmentierung kann dabei manuell oder automatisiert erfolgen.(42, 43)

Die manuelle Segmentierung oder halb-automatisierte Segmentierung (mit manueller Korrektur) erfolgen durch qualifizierte Ärzt*innen oder Forschende und sind die häufigsten Formen der Bildsegmentierung in Strukturanalysen, bringen aber auch Nachteile mit sich. Dieser Ansatz ist, je nach Größe der jeweiligen Datenmenge, sehr zeitaufwändig und kann Beobachterbias verursachen, was wiederum die Notwendigkeit zur Messung und Berichterstattung von Intra- und Interobserver-Variabilität mit sich bringt. Weiterhin sollten in manuellen Bildsegmentierungen nicht reproduzierbare Texturparameter von der weiteren Analyse ausgeschlossen werden, um eine bessere Vergleichbarkeit zu gewährleisten.(42)

Die automatische Bildsegmentierung beschleunigt den Prozess enorm und ermöglicht eine bessere Reproduzierbarkeit der Ergebnisse. Es sind zunehmend automatisierte Segmentierungswerkzeuge im Einsatz, die auf deep learning Algorithmen basieren. Sowohl Open-Source- als auch kommerzielle Segmentierungswerkzeuge sind verfügbar, darunter auch in der Open-Source-Plattform 3D Slicer. Auch wenn die uneingeschränkte Generalisierbarkeit von trainierten Algorithmen für die Segmentierung derzeit noch nicht gegeben ist, zählt der Ansatz der automatischen Bildsegmentierung mittels deep learning Algorithmen als die derzeit beste Option.(41, 42, 44)

Nach dem Schritt der Bildsegmentierung und vor der eigentlichen Merkmalsextraktion, muss eine digitale Bildverarbeitung erfolgen. In der Bildverarbeitung wird versucht das

jeweilige Bild hinsichtlich Pixelabstand, Grauwert-Abstufungen, Grauwert-Histogramm und weiteren Merkmalen digital zu transformieren und für die weitere Analyse nutzbar zu machen.(42)

1.3.2.2 Merkmalsextraktion und Dimensionsreduktion

Im nächsten Schritt kann schließlich die Extraktion der Texturparameter erfolgen. Die Merkmalsextraktion bezeichnet die Berechnung von Texturparametern, die als Grauwerte innerhalb der ROI/VOI quantifiziert werden. Da es viele verschiedene Möglichkeiten der Merkmalsberechnung gibt, wird empfohlen, sich an die Richtlinien der Image Biomarker Standardization Initiative (IBSI) aus dem Jahr 2020 zu halten, um die Reproduzierbarkeit und Validierung von Radiomics-Studien zu erhöhen. Eine vollständige Liste aller berechenbaren Radiomics-Merkmale ist von van Griesen et al. (2017) beschrieben, und die Merkmalsdefinitionen finden sich in der Dokumentation von pyRadiomics.(40, 41, 42, 45) Es können allgemein zwei Kategorien von Texturparametern unterschieden werden. Die erste sind vordefinierte, von Expert*innen in der Bildverarbeitung erstellte Parameter, das heißt von Menschen erstellte Parameter. Diese werden auch als traditionelle Parameter bezeichnet. Die zweite Kategorie beinhaltet Parameter, die ohne menschliches Zutun von Deep-Learning-Algorithmen individuell für eine gegebene Aufgabe selbst entworfen und ausgewählt wurden („deep features“).(35, 46)

In Anbetracht der Definition von Texturparametern sollte beachtet werden, dass Radiomics einen hypothesenfreien Ansatz darstellt. Das bedeutet, dass keine A-priori-Wahrscheinlichkeit über die klinische Relevanz der Texturparameter gemacht wird. Somit können zuvor nicht erkannte Bildmuster mithilfe dieser Parameter entdeckt und basierend auf den am meisten diskriminierenden Parametern eine Klassifizierung durchgeführt werden. Somit kann, bei adäquater Leistung der Klassifikation, eine radiomische Signatur erstellt werden, die dazu genutzt werden kann, in weiteren radiologischen Bildern ähnliche Muster zu erkennen und basierend auf den jeweiligen Pathologien, diese vorherzusagen.(35)

Obwohl unbegrenzt viele Texturparameter extrahiert werden können, trägt nur eine Teilmenge zu der Radiomics-Signatur eines bestimmten Krankheitsprozesses oder zu bestimmten Forschungsfragen bei. Deshalb muss nach der Merkmalsextraktion die Reduzierung der Anzahl der Texturparameter erfolgen. Dies wird auch als Merkmalsauswahl oder Dimensionsreduktion bezeichnet.(42)

Relevante Merkmale müssen identifiziert und redundante Parameter im Schritt der Merkmalsauswahl entfernt werden. Merkmale, die redundant sind (stark korreliert mit anderen Merkmalen) oder nicht reproduzierbar sind, können kombiniert oder ausgeschlossen werden. Allgemeine Leitlinien zur Beurteilung der Reproduzierbarkeit von Merkmalen wurden von Sullivan et al. (2015) beschrieben. Zur Identifizierung relevanter Merkmale werden in der Regel etablierte Algorithmen zur Merkmalsauswahl oder Dimensionsreduktion verwendet. Häufige Beispiele für diese Algorithmen sind hierarchisches Clustering oder Least Absolute Shrinkage and Selection Operator (LASSO). Im Allgemeinen verringern die gängigsten Ansätze zur Merkmalsauswahl die Merkmalsredundanz, ohne Wissen über die vorherzusagende Ziel-Variable einzubeziehen. Wenn jedoch Informationen über die vorhergesagten Variablen während der Merkmalsauswahl miteinbezogen werden, muss darauf geachtet werden, Überanpassungen, sogenanntes Overfitting, zu vermeiden und Modelle so stark auf einen bestimmten Datensatz zuzuschneiden, dass sie ihre Verallgemeinerungsfähigkeit verlieren.(41, 42, 47)

1.3.2.3 Klassifizierung

Nach der Auswahl, der nicht korrelierten und hoch relevanten Texturparameter, sind diese bereit für den Einsatz in einer Modellierungs-Pipeline, die die Zielvariable vorhersagen soll. Maschinelles Lernen ist der häufigste Ansatz für die Radiomics-basierte Prognose. Die grundlegende Idee des maschinellen Lernens besteht darin, ein Modell zu trainieren, indem man ihm Beispiele für das Input-Output-Verhalten zeigt, sodass das System die gewünschte Assoziation automatisch ohne manuelle Programmierung lernt und für neue Daten vorhersagen kann. Der Input würde hier aus den verschiedenen Texturparametern bestehen. Der Output würde Tod/Überleben bedeuten. Dazu werden maschinelle Klassifikatoren verwendet, die Algorithmen nutzen, die mehrmalige Wiederholungen von Trainings- und Test-Durchläufen mit den Texturparametern durchführen, um aus diesen die Mortalität bestmöglich vorherzusagen. Es gibt keinen klaren „besten“ Klassifikator für eine bestimmte Forschungsfrage, vielmehr sollten mehrere unterschiedliche Klassifikatoren auf ihre Vorhersagegenauigkeit hin bewertet werden. Die Vorhersagegenauigkeit von Radiomics-basierten Modellen wird in der Regel durch eine ROC-Analyse (Receiver Operating Characteristic) mit der Fläche unter der Kurve (AUC) bewertet.(41, 42)

Ein weiterer, entscheidender Schritt in der Analyse der Modelleistung ist die unabhängige Validierung. In diesem Schritt wird das Radiomics-basierte Modell auf Datensätze angewendet, auf denen es nicht trainiert wurde, einschließlich Datensätzen, die an anderen Institutionen gesammelt wurden (externe Validierung). Dies ist entscheidend, um die Generalisierbarkeit, Robustheit und das Potenzial eines Modells für eine breitere klinische Anwendbarkeit zu demonstrieren.(41)

2 Material und Methoden

Ziel dieser retrospektiven Studie ist die Korrelation von Texturparametern von Röntgenbildern mit klinischen und laborchemischen Parametern bei Patient*innen mit COVID-19 und die Überprüfung, ob die Parameter eine prognostische Aussage erlauben.

Routineuntersuchungen bei Hospitalisation beinhalten eine zeitnahe Röntgenaufnahme und diverse Laborparameter. Eine richtungsweisende Prognose des individuellen Krankheitsverlaufes anhand radiologischer Parameter und/oder Laborparameter bereits zu diesem frühen Zeitpunkt könnte zu einer besseren medizinischen Versorgung der Erkrankten genutzt werden.

Die Texturanalyse von radiologischen Bildern ist eine nicht invasive mathematische Methode, welche über zahlreiche quantitative Parameter Aufschlüsse über die räumliche Heterogenität einer Läsion oder eines Organs wiedergibt. Bilder sämtlicher radiologischer Modalitäten können mittels Texturanalyse aufgeschlüsselt werden. Der Stellenwert der Texturanalyse in der Vorhersage oder Beurteilung eines Krankheitsverlaufs findet zunehmend wissenschaftliches Interesse. Der Stellenwert der Texturanalyse von Röntgenbildern in der Vorhersage und Beurteilung der Schwere der Lungenbeteiligung bzw. des klinischen Verlaufs bei COVID-19 ist derzeit noch nicht gänzlich erforscht.

Die Durchführung der Studie erfolgte in Übereinstimmung mit der EU-Datenschutz-Grundverordnung (DSGVO) - Verordnung (EU) 2016/679. Durch die rein retrospektive Auswertung bereits bestehender im Routinebetrieb angefertigter Datensätze fiel für die Studienteilnehmenden keine Strahlenbelastung und kein anderwärtiges Risiko an. Ziel war es, den individuellen Krankheitsverlauf prognostisch bereits früh abschätzen und so insbesondere für schwere Erkrankungen zeitnahe entsprechende therapeutische und logistische Vorbereitungen treffen zu können.

2.1 Studienaufbau

Es erfolgte die Strukturanalyse der Aufnahmeröntgen des Thorax bei allen Patient*innen. Zusätzlich wurden an den jeweiligen Zeitpunkten der Röntgenaufnahmen die zur Verfügung stehenden klinischen Parameter und Laborparameter erhoben, die chronologisch am nächsten zur Aufnahme standen, mit Schwerpunkt auf Blutgasanalysen, CRP, LDH, Ferritin und Differentialblutbild.(48)

Bei den Patient*innen wurde weiterhin die Dauer des Krankenhausaufenthalts bestimmt und falls zutreffend die Dauer der Intensivpflichtigkeit oder die Überlebensdauer.

2.1.1 Hypothesen

Nullhypothese

- Es besteht keine Korrelation zwischen den Parametern der Texturanalyse von Röntgen-Thorax-Untersuchungen und den klinischen und laborchemischen Parametern bei COVID-19.
- Die Parameter der Texturanalyse von Röntgen-Thorax-Untersuchungen erlauben keine Abschätzung der Prognose bei COVID-19.

Alternativhypothese

- Es besteht eine Korrelation zwischen den Parametern der Texturanalyse von Röntgen-Thorax-Untersuchungen und den klinischen und laborchemischen Parametern bei COVID-19.
- Die Parameter der Texturanalyse von Röntgen-Thorax-Untersuchungen erlauben eine Abschätzung der Prognose bei COVID-19.

2.1.2 Studienkollektiv

Die Teilnehmendenzahl an dieser Studie wurde auf 250 Patient*innen festgelegt. Die Zahl ergibt sich auf Basis der seit Beginn der SARS-CoV-2 Infektionen in der Steiermark stationär aufgenommen Patient*innen am LKH Graz II bis zum Mai 2021.

Es wurden alle Patient*innen mit PCR-positivem COVID-19, die im Zeitraum von November 2020 bis Mai 2021 im LKH Graz II, Standort West, behandelt worden, in die Datenanalyse eingeschlossen.

Die Rekrutierung der Teilnehmenden erfolgte retrospektiv am Institut für Radiologie des LKH Graz II, Standort West, über Recherche bzw. Abfrage in dem Krankenhausdokumentationssystem MEDOCS.

Das Studienkollektiv umfasst erwachsene, stationär behandelte Patient*innen beider Geschlechter mit molekulargenetischem Nachweis von SARS-CoV-2 mittels einer PCR sowie einer Röntgen-Thorax-Aufnahme zeitnah am Aufnahmetag.

2.1.3 Einschlusskriterien

- Mikrobiologisch gesicherte Infektion mit SARS-CoV-2.

- Stationäre Aufnahme am LKH Graz II
- Durchgeführte Röntgenaufnahme des Thorax zeitnah des Tages der stationären Aufnahme

2.2 Daten

Bei den Daten handelt es sich um Parameter aus der Texturanalyse von den Röntgenaufnahmen, Laborparameter und klinische Parameter.

Die Strukturanalyse einschließlich Bildsegmentierung und Merkmalsextraktion wurde mit der Open Source Software 3D Slicer (Version 4.11.0-2019-03-24) und dem Erweiterungsmodul PyRadiomics durchgeführt. 3D Slicer ist eine Open-Source-Plattform für die Analyse und Darstellung von Informationen, die aus bildgebenden Verfahren und ähnlichen Datensätzen stammen.(49)

Die Texturparameter, die für diese Studie verwendet worden, beinhalten hauptsächlich traditionelle Parameter, die weiter unten angeführt sind. Zur besseren Veranschaulichung sind nur die übergeordneten Klassen der Texturparameter angeführt und wie viele Parameter jeweils aus diesen ausgewählt wurden. Eine genaue Übersicht aller in die weitere Analyse einbezogenen Texturparameter ist in Abbildung 2 dargestellt.

Texturparameter:

- First Order Statistics (19 Funktionen)
- Shape-based 3D (16 Funktionen)
- Shape-based 2D (10 Funktionen)
- Gray Level Co-occurrence Matrix (24 Funktionen)
- Gray Level Run Length Matrix (16 Funktionen)
- Gray Level Size Zone Matrix (16 Funktionen)
- Neighbouring Gray Tone Difference Matrix (5 Funktionen)
- Gray Level Dependence Matrix (14 Funktionen)

Laborparameter:

- Blutgasanalyse (pH-Wert, pO₂, pCO₂)
- Blutbild (Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten) und Differenzialblutbild (Leukozyten, Lymphozyten, Neutrophile Granulozyten, Eosinophile Granulozyten, Basophile Granulozyten, Monozyten)

- Entzündungsparameter (CRP, CK, LDH)
- Retentionsparameter (Kreatinin, HST)
- Gerinnungsparameter (INR, PTT, Fibrinogen, D-Dimer)
- Lactat
- Interleukin-6 (IL-6)
- Procalcitonin (PCT)
- Ferritin
- Thrombin

Klinische Parameter:

- Dauer von Aufnahme bis Entlassung
- Dauer von Aufnahme bis Intensivpflichtigkeit
- Atemhilfe: O2-Brille, High-Flow-Sauerstofftherapie, NIV-CPAP
- Dauer von Aufnahme bis Exitus letalis

2.2.1 Datenerhebung

Die Texturanalyse wurde mit der Open Source Software 3D Slicer und dem Erweiterungsmodul PyRadiomics durchgeführt.

Von den 250 Studienteilnehmenden wurden 13 Patient*innen ohne nutzbare Texturdaten von der Auswertung ausgeschlossen. Somit wurden für die gesamte statistische Auswertung ein Datensatz von 237 Patient*innen einbezogen.

Die klinischen Parameter und Laborparameter wurden aus dem Dokumentationssystem MEDOCS erhoben. Bei der Datenerhebung mittels MEDOCS konnte nicht immer von allen Patient*innen jeder Parameter erfasst werden. Immer erfasst wurde der Aufnahmetag, Entlassungsdatum, Todesdatum und wenn zutreffend Aufnahme- und Enddatum der Intensivpflichtigkeit. 59 Patient*innen haben ein Todesdatum, 178 Patient*innen wurden lebend entlassen. Alle Todeszeitpunkte stimmen mit dem Entlassungsdatum überein.

Von den Laborparametern konnten immer die Werte des großen Blutbilds, CRP und Kreatinin erfasst werden. Diese Werte waren ausnahmslos bei allen Patient*innen am Aufnahmetag bestimmt worden. Alle anderen Laborwerte sind nur vereinzelt zu erfassen gewesen, da sie am Aufnahmetag nicht immer abgenommen wurden. Nur bei 227 Teilnehmenden ist am Aufnahmetag eine BGA dokumentiert und im MEDOCS einsehbar.

Um eine möglichst gleichwertige Erfassung von Sauerstoff- und Kohlenstoffdioxidwerten aus den BGAs zu ermitteln, wurden nur BGAs erfasst, die aus arteriellen Punktionen gewonnen wurden, dies war bei allen Aufnahme-BGAs der Teilnehmenden dokumentiert. Bei 36 von diesen BGAs war dokumentiert, dass sie unter Raumluft-Bedingungen abgenommen worden sind, bei den Restlichen ist entweder keine Sauerstoffsituation dokumentiert oder sie wurden unter unterschiedlichen Sauerstoffsubstitutionen (von 2 bis zu 15 Litern Sauerstoff pro Minute) abgenommen. Somit bleibt es zumindest fraglich, wie aussagekräftig die BGA-Werte sind.

Interleukin-6 wurde ausnahmslos nur auf Intensivstation bestimmt und konnte nur bei 2 Teilnehmenden erfasst werden, die von der Ambulanz direkt auf die ITS übernommen wurden.

Thrombin konnte bei den Patient*innen nie am Aufnahmetag erfasst werden.

Die Erfassung, ob die Patient*innen während dem stationären Aufenthalt eine Atemhilfe in oben beschriebener Form benötigten, erfolgte, indem die Arztbriefe und archivierten Pflegeberichte von der Station ausgewertet wurden. War dort eine Sauerstoff-Substitution beschrieben, wurde diese in ihrer höchsten Invasivität erfasst. Bei 38 Teilnehmenden war entweder dokumentiert, dass sie keine Atemunterstützung brauchten, oder es war nichts diesbezüglich dokumentiert.

2.3 Statistische Methoden

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte in Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Dokumentation der Medizinischen Universität Graz.

Es wurde keine statistische Fallzahlplanung durchgeführt. Die Teilnehmendenzahl wurde auf 250 Patient*innen festgelegt. Für die gesamte statistische Auswertung wurden 237 Patient*innen und ihre Daten ausgewertet. 13 Patient*innen konnten aufgrund fehlender Texturparameter nicht berücksichtigt werden.

Es erfolgte eine deskriptive Auswertung der Texturparameter und der klinischen Parameter bzw. Laborparameter. Ein Wilcoxon-Test auf Unterschiede zwischen Verstorbenen und Überlebenden wurde durchgeführt. Es wurde eine Korrelationsanalyse mittels Globaltest zwischen den Texturparametern, den Laborparametern und der Mortalität durchgeführt, um herauszufinden, ob alle Variablen zusammen einen Zusammenhang mit der Mortalität aufweisen.

Weiterhin wurden jeweils eine logistische Regressionsanalyse und eine Cox-Regressionsanalyse für alle Laborparameter und alle Texturparameter, sowie die Kombination beider Parametergruppen durchgeführt, um ihren Einfluss auf Mortalität und quantitatives Überleben zu untersuchen.

Schließlich wurden verschiedene Klassifikationsalgorithmen mit den jeweiligen Datensets aus Texturparametern und Laborparametern und kombinierten Parametern trainiert, um festzustellen, welche Leistung sie in Bezug auf die Vorhersage der Mortalität erbringen.

Der gesamte Datensatz wurde dazu in einen Trainings- und einen Testdatensatz aufgeteilt. Vier verschiedene Klassifikationsalgorithmen (Adaptive Boosting, Elastic Net, Gradient Boosting Machines und Support Vector Machines) wurden verwendet.(50, 51)

Der Ablauf des maschinellen Lernens (Aufteilung, Training, Test) wurde für mehrere zufällige Aufteilungen wiederholt. Dabei wurden 20 Wiederholungen durchgeführt, jeweils mit 75% der Daten als Trainingsdatensatz und 25% der Daten als Testdatensatz.

Die Leistung der Klassifikatoren wurde anhand der AUC (Area Under Curve) und der Genauigkeit bewertet. Die Genauigkeit wurde mit der Überlebensrate verglichen. Der Mittelwert der Ergebnisse wird in Tabelle 4 dargestellt.

3 Ergebnisse – Resultate mit graphischen Darstellungen

3.1 Deskriptive Analyse

Tabelle 1: Charakteristika der Patient*innen (N=237)

Charakteristika	N (%)
Geschlecht	
Männlich	120 (50,6%)
Weiblich	117 (49,4%)
Alter	
Durchschnittsalter	74 Jahre
Altersspanne	31-99 Jahre
Verstorbene	59 (24,9%)
Intensivpflichtigkeit	
Ja	27 (11,4%)
Davon Verstorbene	11
Nein	210 (88,6%)
Atemhilfe	
O ₂ -Brille	160 (67,5%)
HF-Sauerstofftherapie	20 (8,4%)
NIV-CPAP	4 (1,7%)
Intubation	15 (6,3%)
NAs	38 (16%)
Behandlungsdauer auf Intensivstation	
Minimum	2 Tage
Maximum	107 Tage
Mittelwert	17 Tage

Die Tabelle 1 zeigt eine nahezu gleichmäßige Aufteilung des Studienkollektivs in beide Geschlechter. Das Alter der Teilnehmenden liegt im Durchschnitt bei 74 Jahren. Das jüngste Alter war zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme 31 Jahre, das älteste Alter betrug 99 Jahre. Die meisten Patient*innen (75%) waren zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme mindestens 63 Jahre alt (siehe Tabelle 2). Insgesamt sind 59 Patient*innen verstorben.

Die Verteilung intensivpflichtiger Patient*innen zeigt, dass 27 Patient*innen (11,4%) aus der Studie auf einer Intensivstation behandelt wurden. Die mittlere Behandlungsdauer auf der Intensivstation betrug dabei 17 Tage. Die Werte variieren dabei von minimal 2 Tagen bis zu maximal 107 Tagen Behandlungsdauer. Dabei stellt die Person mit der höchsten Dauer einen Ausreißer dar, bei dessen Nichtbeachtung würde sich eine Spannweite der Behandlungsdauer auf Intensivstation von 2 bis 30 Tagen ergeben (kumulierte Prozente: 96,3%).

Mehr als zwei Drittel aller Patient*innen haben eine Unterstützung der Atmung mittels Sauerstoffbrille erhalten. Ca. 8% wurden mit einer High-Flow-Sauerstofftherapie behandelt, nur 1,7% der Patient*innen benötigten demnach eine NIV-Beatmung mittels CPAP-Maskenbeatmung. 6,3% aller Patient*innen mussten auf Intensivstation intubiert beatmet werden.(52)

Tabelle 2: deskriptive Statistik der Laborparameter

Parameter	Min.	1.Quartil	Median	Mittelwert	3.Quartil	Max.	N	NAs
Neutrophile	36	67	76	74,4	83	96	236	1
PCT	0,02	0,07	0,11	1,126	0,44	43,4	129	108
Lymphozyten	2	9	14	16,43	22	52	236	1
CRP	0,1	3,075	8,25	9,776	13,33	47,3	236	1
Alter	31,12	63,01	78,67	74,38	86,57	99,15	236	1
Monozyten	1	6	8	8,503	11	31	236	1
D-Dimere	215	460	759	2015	1433	42513	133	104
HST	15	32	57	66,4	88	246	68	169
Leukozyten	2,24	5,008	6,665	7,859	9,332	46,56	236	1
pH	7,13	7,431	7,463	7,459	7,492	7,64	219	18
Kreatinin	0,44	0,83	1,065	1,338	1,505	6,98	236	1
Laktat	0,4	0,8	1,1	1,231	1,5	4,5	216	21
Erythrozyten	2,98	4,137	4,545	4,528	4,98	6,05	2361	1
LDH	120	240	319	358,4	405	3325	229	8
pO ₂	40	57	66	69,67	75,45	185	219	18
PTT	22,2	27,3	29,7	31,05	32,7	63,6	145	92
CK	7	62,25	108	289,7	253	4589	142	95
Thrombozyten	67	149,8	191,5	208,5	237,2	597	236	1
pCO ₂	12	31	34	35,63	39	80	219	18
INR	0,9	1	1,1	1,337	1,3	7,2	151	86
Ferritin	29,52	238	468,1	852,6	891,5	7061	122	115

Tabelle 2: Neutrophile in %, PCT in ng/ml, Lymphozyten in %, CRP in mg/dl, Alter in Jahren, Monozyten in %, D-Dimere in µg/L, HST in mg/dl, Leukozyten in 10³/µl, Kreatinin in mg/dl, Laktat in mmol/L, Erythrozyten in 10⁶/µl, LDH in U/L, pO₂ in mmhg, PTT in Sekunden, CK in U/L, Thrombozyten in 10³/µl, pCO₂ in mmhg, Ferritin in ng/ml

Tabelle 2 zeigt die Verteilung der jeweiligen Laborparameter mit Minimalwert, erstes Quartil, Median, Mittelwert, drittes Quartil, Maximalwert, Anzahl der erfassten und die Anzahl der fehlenden Werte.

Es zeigt sich eine bei COVID-19 zu erwartende Lymphopenie (Median bei 14%), bei zumindest einem Viertel des Studienkollektivs zeigte sich eine Leukopenie.

Mit einem Median von 8,25 mg/d zeigt sich der CRP-Wert moderat erhöht. Eine deutliche Erhöhung liegt demnach bei D-Dimeren und Ferritin vor.

Abbildung 1: Boxplot-Verteilung der Laborparameter

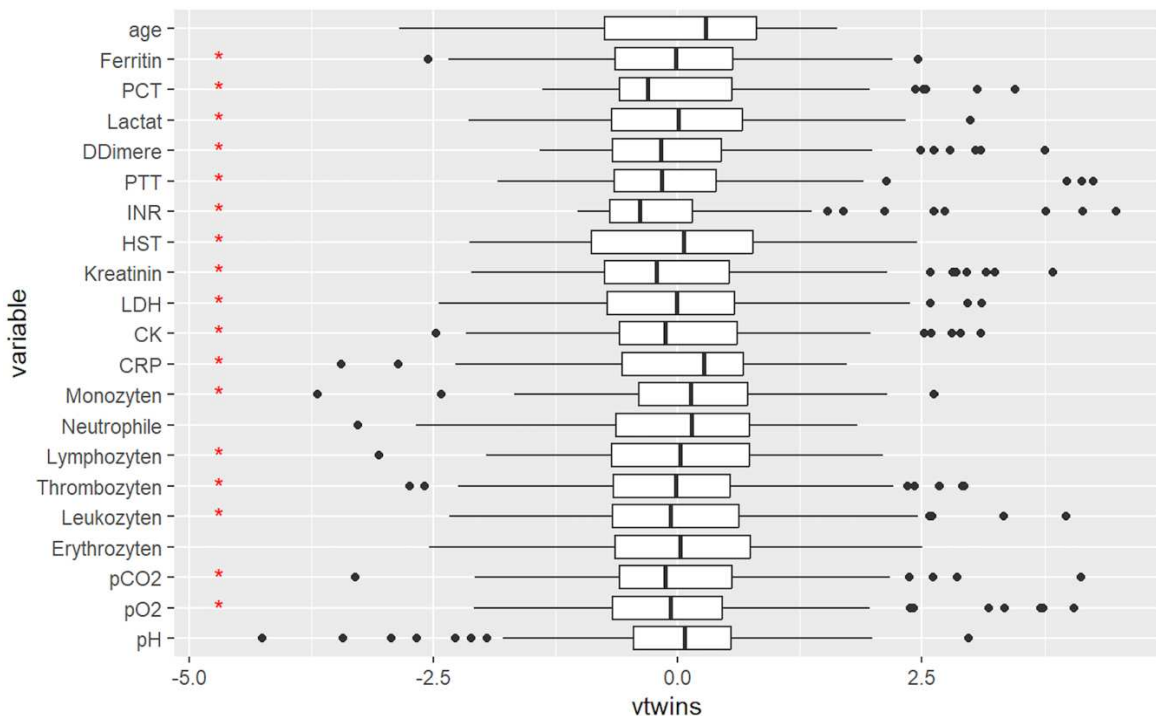
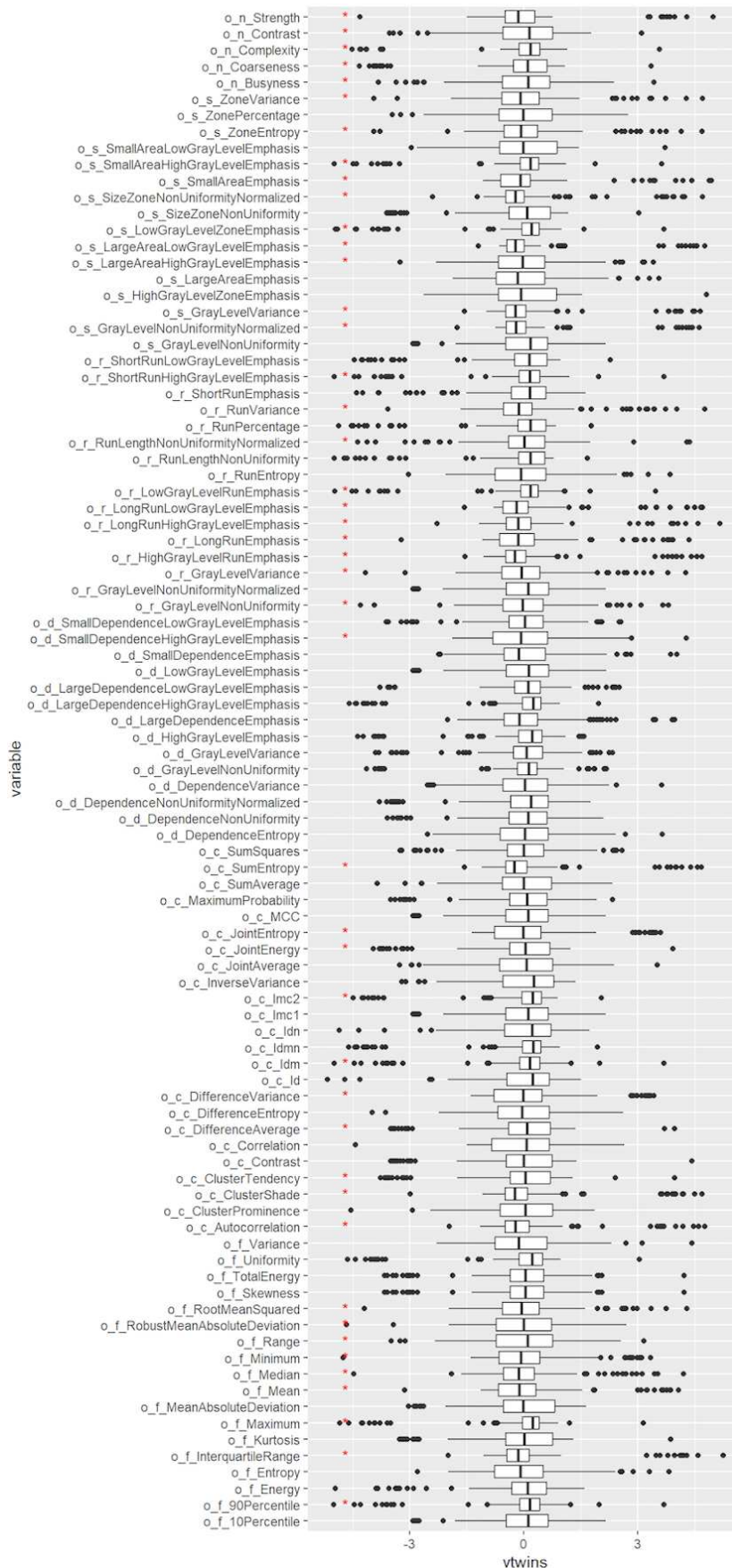


Abbildung 1: normalisiert auf Mittelwert=0 und Standardabweichung=1, rote Markierung: logarithmisch transformiert

Abbildung 1 zeigt die deskriptive Auswertung der Laborparameter in einer Boxplot-Darstellung. Abbildung 2 zeigt die Boxplot-Verteilung (BV) für die Texturparameter, Alle extrahierten Texturparameter sind in dieser Abbildung ersichtlich. Die einzelnen Texturparameter sind sehr unterschiedlich verteilt. Es gibt viele Ausreißer. Es wurde eine Winsorisierung durchgeführt, die darin besteht, dass Abweichungen von mehr als 5 Standardabweichungen auf den nächsten Wert innerhalb der 5 Standardabweichungsgrenzen zurückgesetzt werden.

Für beide Darstellungen wurden die Werte für eine bessere Vergleichbarkeit normalisiert.

Abbildung 2: BV der Texturparameter, normalisiert auf Mittelwert=0 und Standardabweichung=1, rote Markierung: logarithmisch transformiert, o=original, f=firstorder, etc.



3.2 Unterschied zwischen Verstorbenen und Überlebenden

Tabelle 3: Wilcoxon-Test auf Unterschied zwischen Verstorbenen und Überlebenden

Parameter	N_tot	N_lebt	Med_tot	Med_lebt	p.wilc	fdr.wilc
Neutrophile	59	177	84	73	5.157e-09	6.275e-08
PCT	33	96	0,75	0,09	5.976e-09	6.275e-08
Lymphozyten	59	177	10	17	1.159e-08	8.11e-08
CRP	59	177	13,3	6,6	9.34e-07	4.904e-06
Alter	59	177	85,07	75,55	6.564e-06	2.757e-05
Monozyten	59	177	5	9	1.208e-05	4.229e-05
D-Dimere	32	101	1448	671	2.789e-05	8.367e-05
HST	19	49	86	49	0.0005965	0.001446
Leukozyten	59	177	8,09	6,1	0.0006195	0.001446
pH	57	162	7,448	7,47	0.002118	0.004274
Kreatinin	59	177	1,27	1,01	0.002239	0.004274
Laktat	55	161	1,2	1	0.01046	0.0183
Erythrozyten	59	177	4,25	4,62	0.02407	0.03889
LDH	55	174	347	310	0.05052	0.07578
pO ₂	57	162	62,9	66,9	0.09232	0.1292
PTT	40	105	31,1	29,3	0.1183	0.1553
CK	34	108	167	97,5	0.2415	0.2983
Thrombozyten	59	177	182	194	0.3191	0.3722
pCO ₂	57	162	34,9	34	0.3826	0.4229
INR	43	108	1,2	1,1	0.4344	0.4562
Ferritin	32	90	493,7	468,1	0.703	0.703

Tabelle 3: Neutrophile in %, PCT in ng/ml, Lymphozyten in %, CRP in mg/dl, Alter in Jahren, Monozyten in %, D-Dimere in µg/L, HST in mg/dl, Leukozyten in 10³/µl, Kreatinin in mg/dl, Laktat in mmol/L, Erythrozyten in 10⁶/µl, LDH in U/L, pO₂ in mmhg, PTT in Sekunden, CK in U/L, Thrombozyten in 10³/µl, pCO₂ in mmhg, Ferritin in ng/ml

In der weiteren statistischen Auswertung wurden die erhobenen Parameter unter der Gruppe der Überlebenden und der Gruppe der Verstorbenen verglichen.

Dafür wurde ein Wilcoxon-Test durchgeführt, um herauszufinden, ob sich die Parameterverteilung in den beiden Gruppen (Verstorbene/Überlebende) signifikant unterscheidet. Die Tabelle 3 zeigt die Verteilung der erfassten Werte in den jeweiligen Gruppen N_tot (entspricht Verstorbenen) und N_lebt (entspricht Überlebenden) und die

dazugehörigen Medianwerte, sowie die dazugehörigen Testwahrscheinlichkeiten (p.wilc) und die jeweiligen FDR-Testwerte (fdr.wilc). Abbildung 3 zeigt die Boxplot-Verteilungen für die Laborwerte, die sich in den beiden Gruppen signifikant unterschieden haben und für die eine FDR<0,05 im Wilcoxon-Test ermittelt wurde. LDH wurde mit einem p-Wert von knapp 0,05 auch in dieser Abbildung berücksichtigt. Die Werte wurden für eine bessere Vergleichbarkeit transformiert, sodass sie einen Mittelwert von null und eine Standardabweichung von 1 haben.

Der Test zeigt, dass für die Unterschiede der Werte in den jeweiligen Gruppen bei LDH, pO₂, PTT, CK, Thrombozyten, pCO₂, INR und Ferritin keine statistische Signifikanz vorliegt.

Für die Unterschiede der Werte bei den neutrophilen Granulozyten, PCT, Lymphozyten, CRP, Alter, Monozyten, D-Dimere, HST, Leukozyten, pH, Kreatinin, Lactat und Erythrozyten jedoch ergibt sich eine statistische Signifikanz.

Abbildung 3: Verteilung der signifikanten Laborwerte mit FDR < 0,05

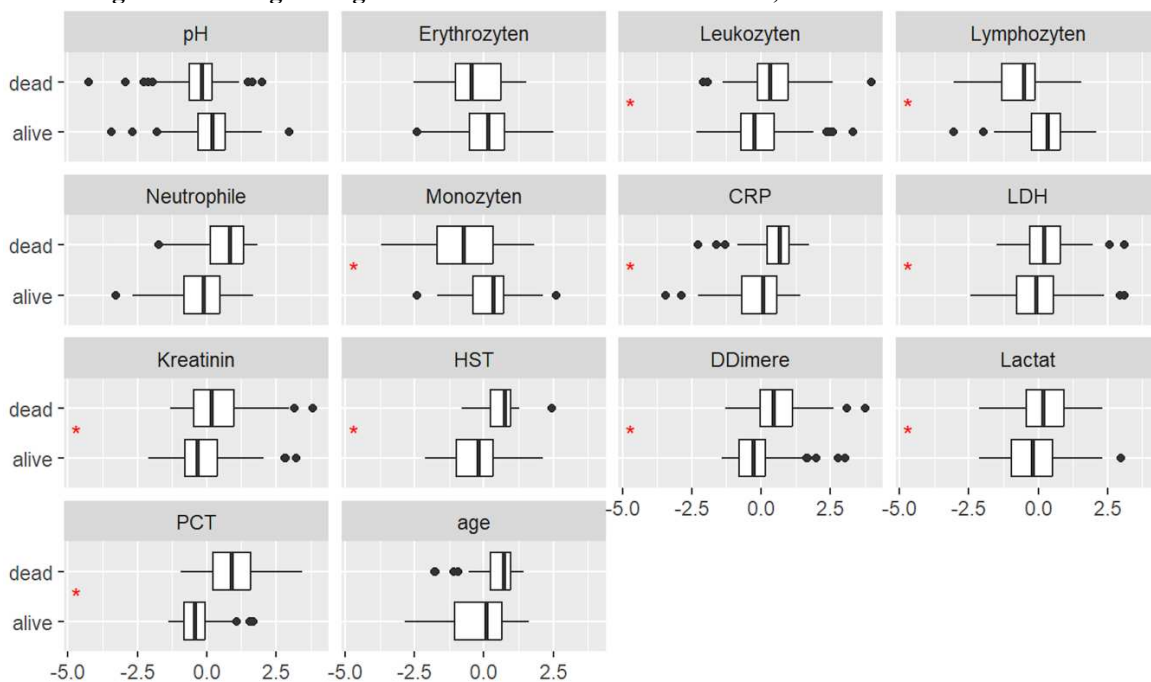


Abbildung 3: normalisiert auf Mittelwert=0 und Standardabweichung=1, rote Markierung: logarithmisch transformiert

Dabei ist das Alter der verstorbenen Patient*innen im Median signifikant um 10 Jahre höher als das Alter in der Gruppe der Überlebenden.

Die Unterschiede im pH-Wert, Lactat, Leukozyten liegen jeweils in den Referenzwerten für die beiden Gruppen.

Beim Kreatinin zeigt sich in der Gruppe der Verstorbenen eine signifikante Erhöhung im Vergleich zu einem normwertigen Medianwert bei den Überlebenden (1,27 mg/dl zu 1,01 mg/dl im Median).

Auch beim Harnstoff zeigt sich bei der Gruppe der Verstorbenen eine signifikante Erhöhung über den Referenzbereich hinaus, während der Medianwert des Harnstoff bei den Überlebenden im Normbereich liegt.(53)

Beim D-Dimer liegt für beide Gruppen der Medianwert über dem gängigen cut-off-Wert von 500 µg/l.(54)

Bei den Monozyten zeigt sich eine Erhöhung über den Referenzbereich in der Gruppe der Überlebenden.

Das CRP ist im Median bei beiden Gruppen über dem Grenzwert von 0,5 mg/dl. Bei den Verstorbenen zeigt sich im Vergleich ein doppelt so hoher Medianwert.

Die relative Lymphozytenzahl liegt bei den Verstorbenen im Median unter dem Referenzbereich (15-45%) und entspricht einer Lymphopenie.

Das Procalcitonin ist bei den Überlebenden im Median mit 0,09 ng/ml unauffällig, während sich bei der Gruppe der Verstorbenen signifikant höhere Werte über dem Referenzbereich zeigen.

Auch bei den Werten der relativen Neutrophilen zeigt sich in beiden Gruppen eine Erhöhung über den Referenzbereich hinaus, die bei den Verstorbenen im Median signifikant um ca. 10 Prozentwerte höher ist als bei den Überlebenden.

Abbildung 4 zeigt die Boxplot-Verteilungen für die Texturparameter, mit einer FDR<0,05 im Wilcoxon-Test für den Unterschied zwischen Verstorbenen und Überlebenden. Die Werte sind wie oben beschrieben winsorisiert und transformiert.

Abbildung 4: Verteilung signifikanter Texturparameter mit FDR < 0,05, winsorisiert

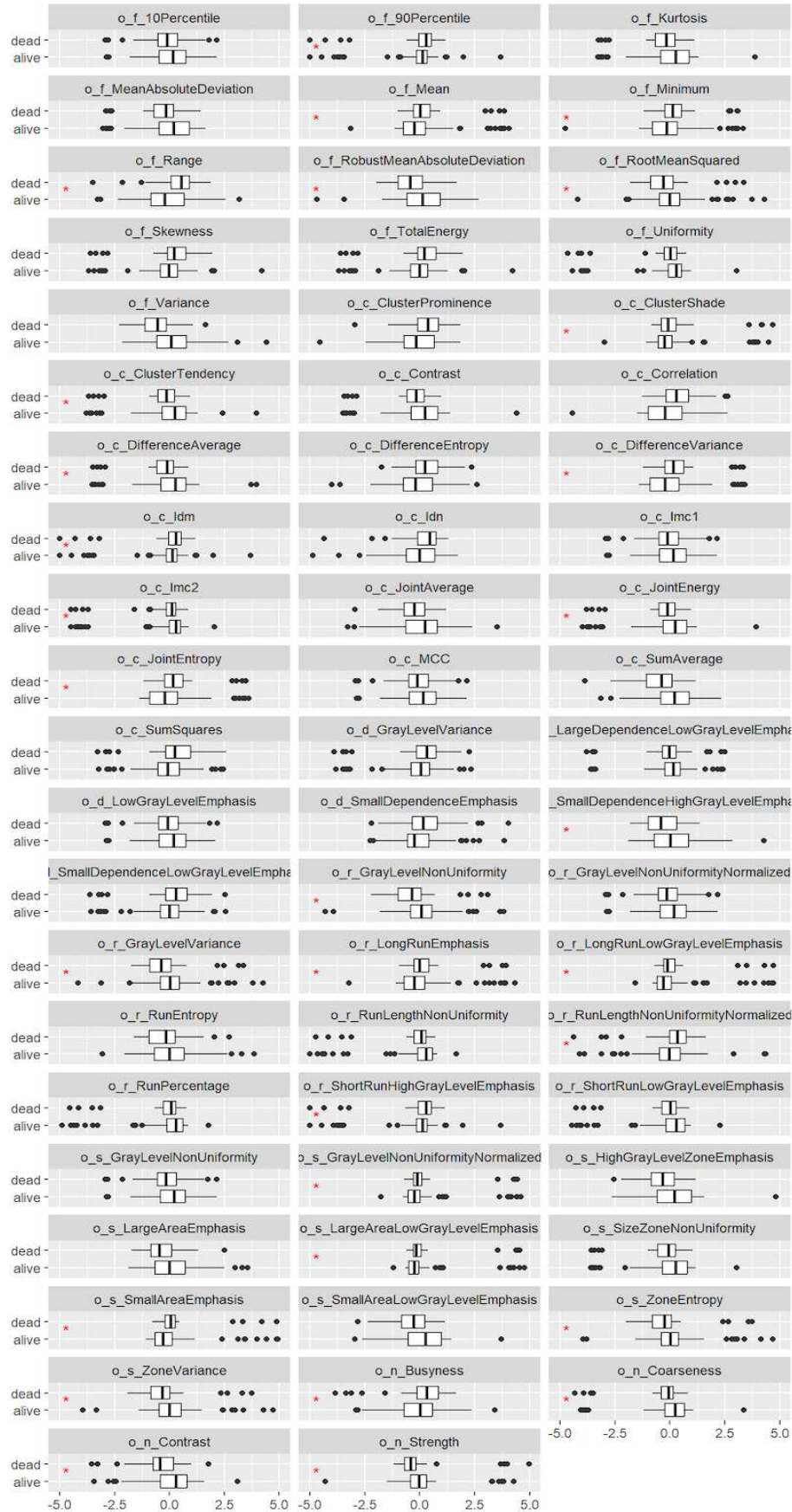


Abbildung 4: normalisiert auf Mittelwert=0 und Standardabweichung=1, rote Markierung: logarithmisch transformiert, o=original, f=firstorder, etc.

3.3 Globaltest

Der Globaltest bietet die Möglichkeit, den kombinierten Einfluss aller Variablen zu bewerten. Ein signifikanter Globaltest deutet darauf hin, dass mindestens eine unabhängige Variable in dem Modell einen signifikanten Beitrag zur Erklärung der jeweiligen abhängigen Variable leistet. Somit werden potenzielle Parameter identifiziert, die einen signifikanten Einfluss auf Überleben und Tod haben könnten.

Ein Globaltest wurde jeweils für die Laborparameter und für die Texturparameter durchgeführt. Die abhängige Variable war dabei das Überleben. Beide Tests zeigten sich signifikant mit einem p-Wert < 5%.

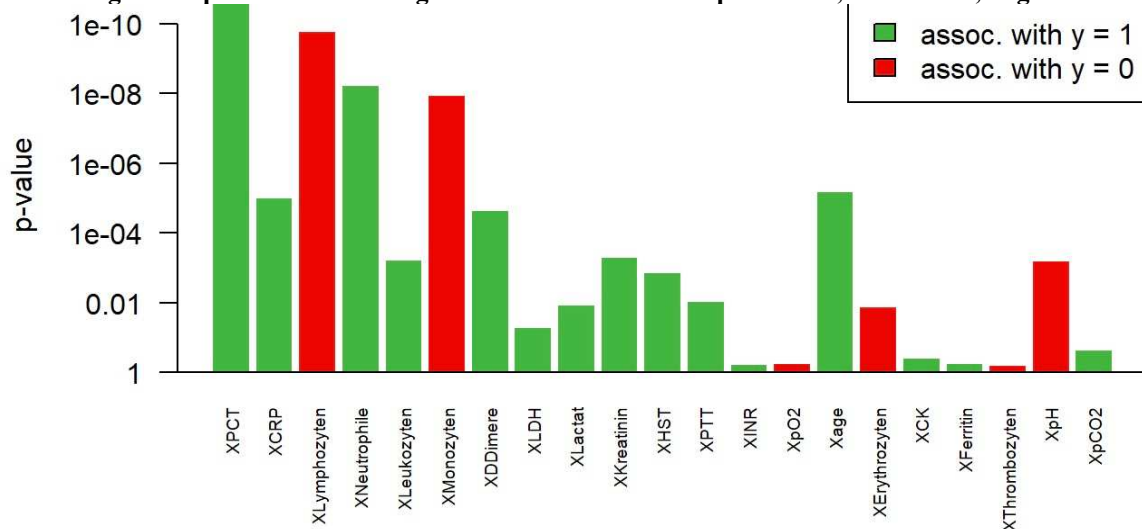
3.3.1 Globaltest für Laborparameter

Die Ergebnisse des Globaltest für die Laborparameter wurden grafisch in Abbildung 5 dargestellt. In den graphischen Darstellungen des Globaltest werden die unabhängigen Variablen im Test, die als potenzielle Einflussfaktoren auf die Mortalität betrachtet werden, auf der X-Achse repräsentiert.

Die Balken stellen dabei den Beitrag jeder Variable zum Unterschied zwischen den Gruppen (1 und 0) dar. Grüne Balken repräsentierten Parameter, die mit „Überleben“ (=1) assoziiert sind, während rote Balken mit „Tod“ (=0) assoziiert sind.

Der p-Wert auf der Y-Achse jedes Balkens zeigt, wie signifikant die Assoziation des jeweiligen Laborparameters ist. Dabei zeigt sich, dass der PCT-Wert den signifikantesten Einfluss auf die statistische Signifikanz des Globaltests darstellt.

Abbildung 5: Graphische Darstellung des Globaltest für Laborparameter, 1=überlebt, 0=gestorben



3.3.2 Globaltest für Texturparameter

Es wurde auch ein Globaltest mit der Gesamtheit der Texturparameter durchgeführt. Dieser ist zwar auch signifikant, aber nur für zwei Parameter kann eine Irrtumswahrscheinlichkeit von weniger als 5% zugewiesen werden. Diese Texturparameter sind **Sum Average** und **Small Dependence High Gray Level Emphasis (SDHGLE)**.

Auf eine graphische Darstellung des Globaltest der Texturparameter wird aufgrund ihrer Größe und Unübersichtlichkeit an dieser Stelle verzichtet.

3.4 Regressionsanalysen

In den Regressionsanalysen wurden umfassende Analysen der Überlebensdaten durchgeführt, um den Zusammenhang der Mortalität und der Überlebensdauer mit den verschiedenen Parametern zu untersuchen.

Zur Regressionsanalyse wurden zwei statistische Modelle verwendet; eine logistische Regression für die Kategorien Tod/Überleben und eine Cox-Regression für die überlebenszeitbezogene Analyse.

In der logistischen Regressionsanalyse wurde überprüft, ob die Gesamtheit der Laborparameter, der Texturparameter und die Gesamtheit aller Parameter dieser beiden Gruppen insgesamt einen signifikanten qualitativen Einfluss auf die Mortalität haben.

Die Cox-Regression wiederum zeigt, ob es einen signifikanten Einfluss dieser Parameter auf das quantitative Überleben gibt, also die Überlebensdauer.

Beide Modelle zeigten signifikante Assoziationen zwischen den verschiedenen Parametern und den untersuchten Endpunkten. Die Ergebnisse der Regressionsanalysen sind in Tabelle 4 dargestellt. In den Analysen wurden jeweils alle Laborparameter und Texturparameter verwendet. Die Ergebnisse zeigen, dass die Laborparameter, die Texturparameter und die Kombination beider Parametergruppen einen signifikanten Einfluss auf die Mortalität und das Überleben der Patient*innen in dieser Studie hatten.

Tabelle 4: Ergebnisse der Regressionsanalyse

Variablen	Modell	p-Wert
Laborparameter	Logistische Regression	$6,07e^{-16}$
	Cox-Regression	$2,18e^{-12}$
Texturparameter	Logistische Regression	0,0181
	Cox-Regression	0,0431
Labor- + Texturparameter	Logistische Regression	0,00204
	Cox-Regression	0,000281

3.5 ROC-Analyse

Im letzten Schritt der statistischen Analyse wurden binäre Klassifikatoren mit den Datensets aus Laborparametern und Texturparametern trainiert und getestet. Ihre Diskriminierungsfähigkeiten, das heißt ihre Fähigkeit zwischen zwei Klassen zu unterscheiden (Tod/Überleben), wurden jeweils in ROC-Analysen mittels der AUC bewertet. Zusätzlich wurden die Genauigkeitswerte der Klassifikatoren angegeben. Die Genauigkeit (accuracy) beschreibt das Verhältnis von richtigen Klassifikationen zu allen getätigten Klassifikationen. Sie sollte im besten Fall besser sein als die Überlebensrate im Datensatz ($178/237 = 0,751$), da der Algorithmus sonst nicht besser wäre als die willkürliche Klassifizierung aller Patient*innen als überlebend. Der gesamte Datensatz wurde in einen Trainings- und Testdatensatz geteilt, 10% der Daten wurden für die unabhängige Evaluation ausgenommen.

Die Ergebnisse der Analyse der unabhängigen Evaluation sind in Tabelle 5 dargestellt, es sind jeweils die Mittelwerte angegeben.

Tabelle 5: ROC-Analyse der Klassifikatoren und Genauigkeit

Klassifikator	Parameter	AUC	Accuracy
ada	Textur	0.609	0.7292
	Labor	0.7342	0.7267
	Textur + Labor	0.7328	0.7408
en	Textur	0.6122	0.7292
	Labor	0.7285	0.7258
	Textur + Labor	0.7334	0.7408
gbm	Textur	0.6129	0.7283
	Labor	0.7342	0.7275
	Textur + Labor	0.7314	0.74
svm	Textur	0.613	0.7267
	Labor	0.7348	0.7242
	Textur + Labor	0.734	0.7383

Tabelle 5: Mittelwerte von 20 zufälligen Aufteilungen, Split: 3/4 Trainings-Set, 1/4 Test-Set

Die Ergebnisse zeigen, dass die Genauigkeitswerte für die verschiedene Klassifikatoren trotz signifikanter globaler Zusammenhänge zwischen den verschiedenen Parametern und Überleben/Tod keine bessere Genauigkeit als die Überlebensrate (0,751) erreichten.

Die Klassifikation ist somit nie besser als die schlichte Annahme das alle Patient*innen überlebt haben, da die Genauigkeit immer schlechter ist als die Überlebensrate. Die Modelle, die auf Basis der kombinierten laborchemischen und radiologischen Parameter trainiert wurden, schnitten bei der Vorhersage des Überlebensstatus auf den unabhängigen Testdaten somit nicht besser ab als eine zufällige Zuordnung.

Allerdings ist die AUC viel besser als 0,5. Die AUC für die Laborparameter konnten durch Kombination mit den Texturparametern jedoch nicht verbessert werden. Die verschiedenen Algorithmen performen gleich gut.

Die Analyse legt nahe, dass, obwohl signifikante Beziehungen zwischen den Parametern und dem Überlebensstatus bestehen, die Klassifikationsalgorithmen Schwierigkeiten hatten, diese Muster effektiv auf neuen Daten anzuwenden.

Texturparameter haben die Vorhersagekraft nicht verbessert, was darauf hindeutet, dass die laborchemischen Parameter möglicherweise statistisch dominanter sind oder dass eine andere Herangehensweise bei der Integration der Texturparameter erforderlich ist.

Die Ergebnisse betonen die Komplexität der Überlebensprognose und unterstreichen die Bedeutung einer sorgfältigen Modellvalidierung und Interpretation.

4 Diskussion und Vergleich

Im Rahmen dieser Diplomarbeit wurde die Fragestellung thematisiert, ob es eine Korrelation zwischen Texturparametern und klinischen Parametern von COVID-19-Patient*innen gibt.

In der retrospektiven Studie wurde der Zusammenhang zwischen radiomischen Parametern aus Röntgenbildern von COVID-19-Patient*innen und klinischen Parametern untersucht. Es wurden verschiedene Algorithmen getestet, um ein aussagekräftiges Vorhersagemodell zur Prognose der Mortalität von Patient*innen mit COVID-19 zu erstellen.

Das Röntgen-Thorax ist eine Routineuntersuchung bei Patient*innen mit Dyspnoe oder Verdacht auf Pneumonie in der Notaufnahme. Ein KI-Modell zur Vorhersage der Mortalität und Schwere der Erkrankung zum Zeitpunkt der Aufnahme anhand des Röntgen-Thorax und der Laborwerte, wäre eine hilfreiche Ergänzung und ein weiteres Instrument für Therapeut*innen, um besonders gefährdete Patient*innen zu identifizieren und die Therapie sowie Kapazitäten dementsprechend anzupassen.

Die Vorhersagegenauigkeit von Radiomics-basierten Modellen wird am häufigsten durch die Fläche unter der ROC-Analyse-Kurve (AUC) bewertet. Sie kann auch verwendet werden, um verschiedene Vorhersagemodelle miteinander vergleichen zu können. Dieser Ansatz berücksichtigt wahre positive, wahre negative, falsch positive und falsch negative Vorhersagen, die vom Klassifikationsmodell getroffen wurden.(41)

In Bezug auf die Texturparameter zeigen die verschiedenen Klassifikationsmodelle statistisch schwache Vorhersageleistungen (siehe Tabelle 5). Die größte AUC und damit die beste Leistung erbrachte die SVM mit einer AUC von 0,613.

Die Ergebnisse der verschiedenen Algorithmen unter Einbezug der Laborparameter sind etwas besser. Dabei erzielt die SVM die beste Leistung mit einem AUC von 0,7348. AdaBoost und GBM erzielen gleiche AUC mit einem Wert von 0,7342. Am schlechtesten performt Elastic Net mit einer AUC von 0,7285. Die Unterschiede sind als minimal zu bewerten.

In der Literatur finden sich zum Zeitpunkt der Recherchen neben einigen vielversprechenden Studien, die Strukturparameter aus Computertomographie Bildern analysiert haben, nur wenige vergleichbare retrospektive Studien mit Röntgenbildern von

COVID-19 Patient*innen. Diese zeigen bessere Leistungen ihrer Klassifikationsmodelle. Einen Vergleich der AUC des am besten performenden Vorhersagemodells in den jeweiligen vergleichbaren angeführten Studien liefert Tabelle 6.

Tabelle 6: Vergleich ausgewählter Studien

Autor	N	Modalität	Parameter	AUC
Varghese‘22(55)	167	Röntgen	Textur	0,71
Nakashima‘22(56)	100	Röntgen	Textur	0,959
Zhang‘21(57)	321	CT	Textur + Klinik	0,84
Wang‘21(58)	64	CT	Textur + Klinik	0,865
Homayounieh‘20(59)	92	CT	Textur	0,85
Shiri‘22(60)	4301	CT	Textur	0,83

Dhruv et al. zeigten bereits, dass beispielsweise soziodemographische Daten, klinische Daten und Labordaten von Patient*innen mit COVID-19 eine wichtige Stellung in Vorhersagemodellen zu Intensivpflichtigkeit und Intubationspflichtigkeit einnehmen. Basierend unter diesen Parametern der Gruppe schnitt der Random Forest-Klassifikator am besten ab, mit einer AUC von 0,80 für die Vorhersage der Intensivpflichtigkeit und einer AUC von 0,82 für die Vorhersage der Beatmungspflichtigkeit. Sie zeigten, dass alle drei Kategorien an Daten (soziodemographische Daten, klinische Daten und Laborwerte) wichtig für ihre Modelle waren. Die relative Bedeutung der Daten der Laborwerte wurde ermittelt, und es wurde festgestellt, dass die AUC um 0,12 Einheiten sank, wenn diese Daten nicht einbezogen wurden, was darauf hindeutet, dass sie wertvolle Informationen zur Vorhersage der Krankheitsschwere lieferten.(61)

Eine Exazerbation der Infektparameter und Verschlechterung anderer Laborparameter bei COVID-19 Patient*innen ist auch in unserer Studie zu beobachten und war auch zu erwarten.

Da eine Röntgenaufnahme eine zweidimensionale Projektion einer dreidimensionalen Lungenstruktur ist, können die Bilder aufgrund von überlappenden Knochenkomponenten und Läsionen schwieriger zu analysieren sein. Auf CT-Bildern von COVID-19-Patient*innen sind beispielsweise retikuläre Muster und Milchglastrübungen erkennbar.(62)

Die Erkennung dieser Veränderungen kann auf Röntgenaufnahmen aufgrund der Überlappung mit Knochen schwierig sein.

Nakashima et al. setzten daher eine Knochenunterdrückungstechnik zur Bildvorverarbeitung ein, um den Einfluss von Knochenkomponenten zu verringern. Die Vorhersageleistung ihrer Klassifikationen wurde im abschließenden Ergebnis mit und ohne dieser Knochenunterdrückungstechnik verglichen. Die radiomischen Strukturparameter wurden bei Nakashima et al. aus einem manuell segmentierten Röntgenbild der gesamten Lunge unter Ausschluss des Herzens und Diaphragmas berechnet. Anschließend wurde mit Hilfe der Least Absolute Shrinkage and Selection Operator Methode (Lasso) die Anzahl der zu klassifizierenden Strukturparameter auf 4 reduziert, um die Strukturparameter zu identifizieren, die für die Vorhersage von gefährdeten COVID-19-Patient*innen besonders relevant waren. In ihrer Studie wurden Klassifikatoren verwendet, die auf diesen vier Texturparametern basieren, die durch Lasso ausgewählt wurden, um die Studienteilnehmenden in lebende und tote Fälle zu klassifizieren. Als Klassifikatoren kamen linear discriminant analysis (LDA) und support vector machine (SVM) zum Einsatz. Ihre diskriminative Leistung wurde direkt anhand der AUC-Werte verglichen, wobei die AUC bei Verwendung der Knochenunterdrückungssoftware höher war. Die SVM erzielte dabei eine bessere Leistung mit einer AUC von 0,959 im Vergleich zur LDA mit einer AUC von 0,756.(56)

Bei Verwendung von SVM konnte das Mortalitätsrisiko mit hoher Genauigkeit vorhergesagt werden, was darauf hinweist, dass künstliche Intelligenz komplexe Beziehungen identifizieren kann, die für Menschen schwer aus bildgebenden Daten zu interpretieren sind und eine Prognoseabschätzung mittels Strukturanalyse möglich ist. Durch die Darstellung der SVM-Ausgabe an Therapeut*innen könnte dies zu einem wichtigen Informationsgewinn beitragen und ihnen helfen, eine genauere Diagnose und Prognose zu stellen. Durch die Bewertung der Computerergebnisse könnten Radiolog*innen leicht feststellen, ob sie eine mögliche Läsion versehentlich übersehen haben, wenn der Computer dafür die Läsion genau erkannt hat, im Gegenzug könnten Radiolog*innen eine Falschdetektion erkennen, wenn der Computer beispielsweise normales Gewebe als Läsion erkannt hat. Daher würde der synergistische Effekt zwischen Radiolog*innen und dem Computer die Genauigkeit der Diagnose für Patient*innen verbessern.(56)

Varghese et al. präsentierten in ihrer Studie im Vergleich ein deutlich jüngeres Studienkollektiv mit einem Durchschnittsalter von 55 Jahren und einer deutlich geringeren Mortalität (14,97%). Die Strukturparameter wurden aus einer vorausgewählten Region (ROI) im Röntgenbild bestimmt, die im Vorfeld von einem Radiologen manuell aufgrund der größten Opazität eingegrenzt wurde. Insgesamt wurden pro Röntgenbild 237 verschiedene Strukturparameter für die statistische Auswertung herangezogen. Drei verschiedene Algorithmen wurden verwendet, um die Vorhersage von Mortalität, Intensivpflichtigkeit und Intubationspflichtigkeit zu bewerten: AdaBoost, Elastic Net und Random Forest. Von den drei Klassifikatoren zeigte AdaBoost die beste Leistung bei der Vorhersage der Intubationspflichtigkeit und der Sterblichkeit mit einem AUC von jeweils 0,72 und 0,71. Es hatte eine ähnliche Leistung wie Elastic Net bei der Vorhersage der Intensivpflichtigkeit mit einem AUC von 0,61.(55)

Ein interessanter Mehrwert in unserer Studie würde nun darin bestehen, durch eine Integration von Texturparametern eines Thorax-Röntgen in die bestehenden Modelle mit Laborparametern ein neues und präzises Instrument zur Prognoseeinschätzung für besonders gefährdete Patient*innen zu erlangen.

Die Ergebnisse unserer Studie zeigen insgesamt, dass trotz der signifikanten globalen Zusammenhänge zwischen Texturparametern und Mortalität bei COVID-19-Patient*innen keine verbesserte Prognoseeinschätzung durch Einbezug der Texturparameter erzielt werden konnte. Es ist möglich, dass andere Einflussfaktoren oder eine umfassendere Datenintegration erforderlich sind, um die Prognosegenauigkeit für Modelle mit ausschließlich Laborparametern zu erhöhen. Beispielsweise könnte eine Vorverarbeitung der Bilder oder eine manuelle Bildsegmentierung die Relevanz und Aussagekraft der Texturparameter erhöhen. Es könnten auch klinische Parameter, wie beispielsweise der Allgemeinzustand oder gewisse Symptome (Fieber, Husten, etc.) in die Analyse miteinbezogen werden.

Dies deutet darauf, dass, obwohl es Assoziationen gibt, die Komplexität der Prognose bei COVID-19 in diesem Studienkollektiv nicht allein durch das Hinzuziehen von Radiomics-Daten abgebildet werden kann.

Weiterhin wurde in dieser Studie der Einfluss der Therapie auf die Prognose nicht berücksichtigt, es kann nicht ausgeschlossen werden, dass medizinische Interventionen

während des stationären Aufenthalts den jeweiligen Verlauf der Erkrankung beeinflusst haben.

Hinsichtlich der Ergebnisse der Laborparameter konnte man bei den verstorbenen Patient*innen eine signifikante Erhöhung der Werte des CRP, D-Dimere und PCT beobachten. Zhou et al. beschrieben, dass erhöhte D-Dimer-Werte stark mit der Krankheitsschwere und Mortalität von COVID-19-Patient*innen korrelieren.(14)

CRP und PCT zeigen eine Inflammation im Organismus an. Eventuell könnte eine Vorauswahl der für die Mortalität relevantesten und signifikanten Laborparameter in der Modellierungs-Pipeline für bessere Ergebnisse sorgen. Dieser Ansatz wurde beispielsweise auch bei Wang et al. mit guten Ergebnissen in ihrer CT-basierten Radiomics-Studie verfolgt.(58)

Es könnte sein, dass die Klassifikationen mit externen Datensätzen aus anderen Einrichtungen andere Leistungen erbringen würden. Diese Validierung fehlt in der Studie, sie wurde stattdessen mit Daten aus dem ursprünglichen Studienkollektiv durchgeführt.

Weiterhin könnte es Wechselwirkungen zwischen klinischen und radiologischen Parametern geben, die nicht angemessen berücksichtigt wurden. Möglicherweise sind komplexe Interaktionsmuster vorhanden, die gesonderte Analysen erfordern.

Weitere Forschung und Validierung sind erforderlich, um die Eignung von Radiomics für die Prognoseeinschätzung von COVID-19-Patient*innen zu bestätigen und es sollten möglicherweise auch andere weitere Faktoren und Parameter einbezogen werden.

5 Schlussfolgerung

Dass die Leistung der Klassifikationsmodelle mit Laborparametern durch Hinzufügung von Texturparameter nicht verbessert werden konnten, zeigt, dass die Integration von radiomischen Parametern in die bestehenden klinischen Modelle keinen signifikanten Mehrwert für die Vorhersage des Überlebensstatus der Patient*innen brachte.

Es ist möglich, dass die klinischen Parameter bereits starke Prädiktoren für den Überlebensstatus der Patient*innen darstellen. In diesem Fall würden zusätzliche radiomische Parameter mit geringerer Aussagekraft keine wesentlichen Verbesserungen bringen.

Des Weiteren könnten die Modelle bereits ausreichend komplex sein, um die vorhandenen klinischen Informationen effektiv zu nutzen. Das Hinzufügen weiterer Parameter könnte zu Overfitting führen, insbesondere wenn die Anzahl der verfügbaren Daten begrenzt ist.

Texturparameter müssen möglicherweise anders berücksichtigt oder aufbereitet werden, um ihren vollen Beitrag zur Vorhersage zu leisten. Wenn die Qualität der radiologischen Daten niedrig ist oder bestimmte Artefakte vorhanden sind, könnte auch dies die Leistung beeinträchtigen. Durch eine spezielle Vorverarbeitung der Daten, wie sie beispielsweise bei Nakashima et al. genutzt wurde, könnte die Qualität und Aussagekraft der radiomischen Parameter verbessert werden. Eventuell könnten die Ergebnisse durch manuelle Bildsegmentierung oder durch eine bessere Dimensionsreduktion, die das Einbeziehen von irrelevanten Variablen verringert, verbessert werden (vgl. Varghese et al.).

Insgesamt weisen die Ergebnisse der Studie darauf hin, dass trotz der Relevanz der Texturparameter, ihre Integration in die Klassifikationsmodelle mit Laborparametern keine zusätzliche prädiktive Genauigkeit für das Outcome der Patient*innen brachte.

KI-basierende Vorhersagemodelle können gute Leistungen erzielen und klinische Anwendung in der Unterstützung der ärztlichen Entscheidungsfindung finden. Die Ergebnisse legen nahe, dass weitere Forschung erforderlich ist, um die genaue Rolle der Texturparameter zu verstehen. Dies könnte auch die Identifizierung spezifischer Subgruppen von Patient*innen oder die Anpassung der Modellierungstechniken miteinschließen.

Literaturverzeichnis

1. Anderhuber F, Pera F, Streicher J, Waldeyer A. Waldeyer - Anatomie des Menschen : Lehrbuch und Atlas in einem Band. 19., vollst. überarb. und aktual. Aufl. ed. Berlin ; Boston: De Gruyter; 2012.
2. Wormanns D, Wormanns D, Rehbock B, Ebook Central Academic C. Diagnostic imaging of the chest. Stuttgart New York: Thieme; 2020.
3. Reiser M KF, Debus J. Duale Reihe Radiologie: Thieme; 2017.
4. Aumüller G AG, Conrad A, Engele J, Kirsch J, Maio G, Mayerhofer A, Mense S, Reißig D et al. Duale Reihe Anatomie: Thieme; 2020.
5. WHO. Coronavirus disease (COVID-19) 2023 [Available from: https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab_1].
6. RKI. Epidemiologischer Steckbrief zu SARS-CoV-2 und COVID-19: Robert Koch Institut; 2021 [updated 26.11.2021. Available from: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Steckbrief.html?n=13490888#doc13776792bodyText21].
7. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. N Engl J Med. 2020;382(8):727-33.
8. WHO. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard: WHO; 2023 [Available from: <https://covid19.who.int>].
9. Pfeifer M, Hamer OW. [COVID-19 pneumonia]. Internist (Berl). 2020;61(8):793-803.
10. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020;395(10223):497-506.
11. Schilling J, Lehfeld AS, Schumacher D, Ullrich A, Diercke M, Buda S, et al. Disease severity of the first COVID-19 wave in Germany using reporting data from the national notification system. J Health Monit. 2021;5(Suppl 11):2-19.
12. Schilling J, Tolksdorf K, Marquis A, Faber M, Pfoch T, Buda S, et al. [The different periods of COVID-19 in Germany: a descriptive analysis from January 2020 to February 2021]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2021;64(9):1093-106.
13. Cao Y, Liu X, Xiong L, Cai K. Imaging and clinical features of patients with 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2: A systematic review and meta-analysis. J Med Virol. 2020;92(9):1449-59.
14. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet. 2020;395(10229):1054-62.
15. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. Intensive Care Med. 2020;46(5):846-8.
16. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. N Engl J Med. 2020;383(2):120-8.
17. Sinha P, Matthay MA, Calfee CS. Is a "Cytokine Storm" Relevant to COVID-19? JAMA Intern Med. 2020;180(9):1152-4.
18. Force ADT, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. JAMA. 2012;307(23):2526-33.

19. Zhao W, Zhong Z, Xie X, Yu Q, Liu J. Relation Between Chest CT Findings and Clinical Conditions of Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia: A Multicenter Study. *AJR Am J Roentgenol*. 2020;214(5):1072-7.
20. Wichmann D, Sperhake JP, Lutgehetmann M, Steurer S, Edler C, Heinemann A, et al. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2020;173(4):268-77.
21. Han R, Huang L, Jiang H, Dong J, Peng H, Zhang D. Early Clinical and CT Manifestations of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia. *AJR Am J Roentgenol*. 2020;215(2):338-43.
22. Brochard L, Slutsky A, Pesenti A. Mechanical Ventilation to Minimize Progression of Lung Injury in Acute Respiratory Failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(4):438-42.
23. Barach AL, Eckman M, et al. Studies on positive pressure respiration; general aspects and types of pressure breathing; effects on respiration and circulation at sea level. *J Aviat Med*. 1946;17:290-32.
24. Yoshida T, Grieco DL, Brochard L, Fujino Y. Patient self-inflicted lung injury and positive end-expiratory pressure for safe spontaneous breathing. *Curr Opin Crit Care*. 2020;26(1):59-65.
25. Mascheroni D, Kolobow T, Fumagalli R, Moretti MP, Chen V, Buckhold D. Acute respiratory failure following pharmacologically induced hyperventilation: an experimental animal study. *Intensive Care Med*. 1988;15(1):8-14.
26. Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. *JAMA*. 2020;323(22):2249-51.
27. Zheng S, Fan J, Yu F, Feng B, Lou B, Zou Q, et al. Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January-March 2020: retrospective cohort study. *BMJ*. 2020;369:m1443.
28. Mertens P, De Vos N, Martiny D, Jassoy C, Mirazimi A, Cuypers L, et al. Development and Potential Usefulness of the COVID-19 Ag Respi-Strip Diagnostic Assay in a Pandemic Context. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:225.
29. Dessie ZG, Zewotir T. Mortality-related risk factors of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 42 studies and 423,117 patients. *BMC Infect Dis*. 2021;21(1):855.
30. Treskova-Schwarzbach M, Haas L, Reda S, Pilic A, Borodova A, Karimi K, et al. Pre-existing health conditions and severe COVID-19 outcomes: an umbrella review approach and meta-analysis of global evidence. *BMC Med*. 2021;19(1):212.
31. Zhao Y, Zhao Z, Wang Y, Zhou Y, Ma Y, Zuo W. Single-Cell RNA Expression Profiling of ACE2, the Receptor of SARS-CoV-2. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(5):756-9.
32. Sardu C, Gambardella J, Morelli MB, Wang X, Marfella R, Santulli G. Hypertension, Thrombosis, Kidney Failure, and Diabetes: Is COVID-19 an Endothelial Disease? A Comprehensive Evaluation of Clinical and Basic Evidence. *J Clin Med*. 2020;9(5).
33. Sun P, Lu X, Xu C, Sun W, Pan B. Understanding of COVID-19 based on current evidence. *J Med Virol*. 2020;92(6):548-51.
34. Ortolan A, Lorenzin M, Felicetti M, Doria A, Ramonda R. Does gender influence clinical expression and disease outcomes in COVID-19? A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2020;99:496-504.

35. Kocak B, Durmaz ES, Ates E, Kilickesmez O. Radiomics with artificial intelligence: a practical guide for beginners. *Diagn Interv Radiol*. 2019;25(6):485-95.
36. Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data. *Radiology*. 2016;278(2):563-77.
37. Thrall JH, Li X, Li Q, Cruz C, Do S, Dreyer K, et al. Artificial Intelligence and Machine Learning in Radiology: Opportunities, Challenges, Pitfalls, and Criteria for Success. *J Am Coll Radiol*. 2018;15(3 Pt B):504-8.
38. Varghese BA, Cen SY, Hwang DH, Duddalwar VA. Texture Analysis of Imaging: What Radiologists Need to Know. *AJR Am J Roentgenol*. 2019;212(3):520-8.
39. Buckler AJ, Bresolin L, Dunnick NR, Sullivan DC, Group. A collaborative enterprise for multi-stakeholder participation in the advancement of quantitative imaging. *Radiology*. 2011;258(3):906-14.
40. van Griethuysen JJM, Fedorov A, Parmar C, Hosny A, Aucoin N, Narayan V, et al. Computational Radiomics System to Decode the Radiographic Phenotype. *Cancer Res*. 2017;77(21):e104-e7.
41. Avery E, Sanelli PC, Aboian M, Payabvash S. Radiomics: A Primer on Processing Workflow and Analysis. *Semin Ultrasound CT MR*. 2022;43(2):142-6.
42. van Timmeren JE, Cester D, Tanadini-Lang S, Alkadhi H, Baessler B. Radiomics in medical imaging—"how-to" guide and critical reflection. *Insights into Imaging*. 2020;11(1):91.
43. Minaee S, Boykov Y, Porikli F, Plaza A, Kehtarnavaz N, Terzopoulos D. Image segmentation using deep learning: A survey. *IEEE transactions on pattern analysis and machine intelligence*. 2021;44(7):3523-42.
44. Fedorov A, Beichel R, Kalpathy-Cramer J, Finet J, Fillion-Robin JC, Pujol S, et al. 3D Slicer as an image computing platform for the Quantitative Imaging Network. *Magn Reson Imaging*. 2012;30(9):1323-41.
45. Zwanenburg A, Vallieres M, Abdalah MA, Aerts H, Andrearczyk V, Apte A, et al. The Image Biomarker Standardization Initiative: Standardized Quantitative Radiomics for High-Throughput Image-based Phenotyping. *Radiology*. 2020;295(2):328-38.
46. LeCun Y, Bengio Y, Hinton G. Deep learning. *Nature*. 2015;521(7553):436-44.
47. Sullivan DC, Obuchowski NA, Kessler LG, Raunig DL, Gatsonis C, Huang EP, et al. Metrology Standards for Quantitative Imaging Biomarkers. *Radiology*. 2015;277(3):813-25.
48. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061-9.
49. Kikinis R, Pieper SD, Vosburgh KG, editors. *3D Slicer: A Platform for Subject-Specific Image Analysis, Visualization, and Clinical Support* 2014.
50. Friedman J, Hastie T, Tibshirani R. Additive logistic regression: a statistical view of boosting (with discussion and a rejoinder by the authors). *The annals of statistics*. 2000;28(2):337-407.
51. Burges CJC. A Tutorial on Support Vector Machines for Pattern Recognition. *Data Mining and Knowledge Discovery*. 1998;2(2):121-67.
52. Grensemann J, Simon M, Wachs C, Kluge S. [High-flow oxygen therapy- Chances and risks]. *Pneumologe (Berl)*. 2022;19(1):21-6.

53. Guder W.G. NJ. *Das Laborbuch für Klinik und Praxis*: Elsevier/Urban und Fischer; 2009.
54. Righini M, Van Es J, Den Exter PL, Roy PM, Verschuren F, Ghuysen A, et al. Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study. *JAMA*. 2014;311(11):1117-24.
55. Varghese BA, Shin H, Desai B, Gholamrezanezhad A, Lei X, Perkins M, et al. Predicting clinical outcomes in COVID-19 using radiomics on chest radiographs. *Br J Radiol*. 2021;94(1126):20210221.
56. Nakashima M, Uchiyama Y, Minami H, Kasai S. Prediction of COVID-19 patients in danger of death using radiomic features of portable chest radiographs. *J Med Radiat Sci*. 2023;70(1):13-20.
57. Zhang M, Zeng X, Huang C, Liu J, Liu X, Xie X, et al. An AI-based radiomics nomogram for disease prognosis in patients with COVID-19 pneumonia using initial CT images and clinical indicators. *Int J Med Inform*. 2021;154:104545.
58. Wang D, Huang C, Bao S, Fan T, Sun Z, Wang Y, et al. Study on the prognosis predictive model of COVID-19 patients based on CT radiomics. *Sci Rep*. 2021;11(1):11591.
59. Homayounieh F, Babaei R, Karimi Mobin H, Arru CD, Sharifian M, Mohseni I, et al. Computed Tomography Radiomics Can Predict Disease Severity and Outcome in Coronavirus Disease 2019 Pneumonia. *Journal of Computer Assisted Tomography*. 2020;44(5):640-6.
60. Shiri I, Salimi Y, Pakbin M, Hajianfar G, Avval AH, Sanaat A, et al. COVID-19 prognostic modeling using CT radiomic features and machine learning algorithms: Analysis of a multi-institutional dataset of 14,339 patients. *Comput Biol Med*. 2022;145:105467.
61. Patel D, Kher V, Desai B, Lei X, Cen S, Nanda N, et al. Machine learning based predictors for COVID-19 disease severity. *Sci Rep*. 2021;11(1):4673.
62. Pan Y, Guan H, Zhou S, Wang Y, Li Q, Zhu T, et al. Initial CT findings and temporal changes in patients with the novel coronavirus pneumonia (2019-nCoV): a study of 63 patients in Wuhan, China. *Eur Radiol*. 2020;30(6):3306-9.