

Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin
der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Deep-Learning-basierte automatisierte Segmentierung der
Muskelmasse auf Höhe LWK3 und Evaluation des Einflusses von
Sarkopenie und Körperfettverteilung auf die Prognose von
Patienten mit primären ZNS-Lymphomen

D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von Mattes Simon Hinnerichs

aus Erfurt

Magdeburg 2022

Die vorliegende kumulative Dissertation wurde von Februar 2021 bis Oktober 2022 in der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin angefertigt. Die zugrundeliegenden Publikationen sind im Anhang beigefügt.

Betreuer: Herr Prof. Dr. med. Alexey Surov

Klinikdirektor: Herr Prof. Dr. med. Maciej Pech

Bibliographische Beschreibung

Hinnerichs, Mattes Simon:

Deep-Learning-basierte automatisierte Segmentierung der Muskelmasse auf Höhe LWK3 und Evaluation des Einflusses von Sarkopenie und Körperfettverteilung auf die Prognose von Patienten mit primären ZNS-Lymphomen.- 2022. - 65 Bl., 3 Abb.

Kurzreferat

Sarkopenie und Körperzusammensetzung kristallisieren sich zunehmend als prognostische Faktoren bei verschiedensten Tumorentitäten heraus. Sie scheinen sowohl Einfluss auf das Gesamtüberleben der Patienten zu haben, als auch postoperative Komplikationen und toxische Effekte der Systemtherapie vorhersagen zu können. Speziell hat sich die Analyse im CT auf Höhe LWK3 als ein weitverbreiteter Standard etabliert. Im Rahmen dieser Arbeit entwickelten wir eine Software, welche automatisiert die Muskelmasse auf Höhe LWK3 auswertet, um solche Analysen im Rahmen der Forschung zu beschleunigen und um eine Routineanwendung im klinischen Alltag zu ermöglichen. Die Besonderheit unserer künstlichen Intelligenz ist, dass sie dreidimensionale Bildinformationen berücksichtigt, um ein möglichst präzises Ergebnis zu erhalten. Zudem ist sie in der Lage, einzelne Muskelgruppen auf Höhe LWK3 zu segmentieren. Im zweiten Teil der Arbeit analysierten wir die Körperzusammensetzung bezogen auf Muskulatureigenschaften und Körperfettverteilung auf Höhe LWK3 anhand von 74 Patienten, welche zwischen 2013 und 2019 am Uniklinikum Magdeburg mit primärem ZNS-Lymphomen eine Systemtherapie erhielten. In der statistischen Analyse erreichte keiner der Parameter statistische Signifikanz für die Vorhersage von OS und PFS. Entsprechend ist anzunehmen, dass speziell bei primären ZNS-Lymphomen unter Systemtherapie kein Zusammenhang von der Körperzusammensetzung auf OS und PFS besteht. Bemerkenswerterweise lag die mediane PFS bei Patienten mit niedrigem SMI mit 2,5 Monaten deutlich niedriger als in der Gruppe mit normwertigem SMI mit 10 Monaten.

Schlüsselwörter

Sarkopenie, Körperfettverteilung, Deep-Learning-basierte Segmentierung, CT, primäre ZNS-Lymphome

Inhaltsverzeichnis

1	Einführung	8
1.1	Sarkopenie und ihre Indikatoren	8
1.1.1	Muskelkraft	9
1.1.2	Physische Leistungsfähigkeit	9
1.1.3	Muskelmasse	10
1.1.4	Muskelqualität	11
1.2	Messung der Körperzusammensetzung im CT	13
1.2.1	Herausforderungen und Fehlerquellen in der Automatisierung der Bildsegmentierung	15
1.3	Künstliche Intelligenz, Maschinelles Lernen und Deep Learning	17
1.3.1	Grundlagen	17
1.3.2	Herausforderungen beim Umgang mit Deep-Learning-Modellen . . .	19
1.4	Rolle von Sarkopenie und Körperfettverteilung in der Onkologie	21
1.4.1	Magen-Karzinome	21
1.4.2	Lymphome und andere hämatologische Erkrankungen	21
1.4.3	Gynäkologische Tumore	22
1.4.4	Prostatakarzinome	22
2	Eigene Arbeiten und Darlegungen des eigenen Beitrags	23
2.1	Deep-learning-based Segmentation of Skeletal Muscle Mass in Routine Abdominal CT Scans	23
2.2	Sarcopenia does not predict outcome in patients with CNS lymphoma undergoing systemic therapy	26
2.3	Prognostic Impact of Quality and Distribution of Adipose Tissue in Patients with Primary Central Nervous System Lymphoma	29
3	Zusammenfassung	31
4	Literaturverzeichnis	33
5	Veröffentlichungen	45
6	Danksagung	64
7	Eidesstattliche Erklärung	65

8 Erklärung zur strafrechtlichen Verurteilung	66
9 Darstellung des Bildungsweges	67

Abkürzungsverzeichnis

μSv	Mikrosievert
ASM	Appendicular Skeletal Muscle-Mass
BIA	bioelektrische Impedanzanalyse
BMI	Body-Mass-Index
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CI	Konfidenzintervall
CNN	Convolutional Neural Networks
CT	Computertomographie
DLBCL	diffus großzelliges B-Zell-Lymphom
DXA	Dual Energy X-ray Absorptiometry
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group performance status
EWGSOP	European Working-Group on Sarcopenia in older People
FM	fetthaltige Masse
FFM	fettfreie Masse
ggf.	gegebenenfalls
GPU	Graphics-Processing-Unit
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HR	Hazard Ratio
HU	Hounsfield Units
ICD-10-CM	International Classification of Diseases
IMAT	Intermuscular-adipose-Tissue

IMATI	Intermuscular-adipose-Tissue-Index
KI	Künstliche Intelligenz
LWK	Lendenwirbelkörper
Mio.	Millionen
MRT	Magnetresonanztomographie
OS	Overall Survival
PFS	Progression-free Survival
PMI	Psoas-Muscle-Index
ReLU	Rectified-linear Unit
RFS	Recurrence-free Survival
SAT	Subcutaneous-adipose-Tissue
SATI	Subcutaneous-adipose-Tissue-Index
SMA	Skeletal-Muscle-Area
SMD	Skeletal-Muscle-Density
SMG	Skeletal-Muscle-Gauge
SMI	Skeletal-Muscle-Index
SMM	Skeletal-Muscle-Mass
SPPB	Short-physical-Performance-Battery-Test
TAT	Total-adipose-Tissue
TATI	Total-adipose-Tissue-Index
TUG	Timed Up-and-Go-Test
VAT	Visceral-adipose-Tissue
VATI	Visceral-adipose-Tissue-Index
VSR	Visceral-subcutaneous-Ratio
z.B.	zum Beispiel
ZNS	Zentralnervensystem

Abbildungsverzeichnis

- 1.1 Anatomie auf Höhe LWK3: Reines CT-Bild mit 5mm Schichtdicke im Weichteilfenster (links), Markierung von SAT, IMAT, VAT und SMA (mittig), genauere Differenzierung der SMA in einzelne Muskelgruppen (rechts). . . 14
- 1.2 Eine ausgeprägte intramuskuläre Mehrverfettung und Atrophie im reinen CT-Bild (links) sorgt für eine Unterschätzung der Muskelfläche in der halbautomatisierten Auswertung (rechts). 15
- 1.3 Die Bauchwandmetastase eines HCC links ventral sowie eine große Nierenzyste links stellen die KI vor Herausforderungen, welche in den Trainingsdatensätzen nur selten oder gar nicht vorkamen. 16

1 Einführung

Mit der zunehmenden Digitalisierung im Gesundheitssystem und der Zunahme der in der Breite verfügbaren computerbasierten Rechenleistungen gewinnen automatisierte Auswertungsalgorithmen basierend auf „machine learning“ und im Speziellen auf Grundlage von Neuronalen Netzwerken zunehmend an Bedeutung. Insbesondere in der Radiologie, wo täglich viele Gigabyte an Daten generiert werden, stoßen menschliche Auswerter ohne automatisierte Unterstützung schnell an kapazitive Grenzen. Die Automatisierung verspricht hier Abhilfe und unterstützt bereits heute schon den Radiologen tagtäglich in seinem Alltag. Außerdem gelingt es durch die computerbasierte Auswertung, verschiedene Körperparameter und damit auch Sarkopenie schnell und präzise zu quantifizieren. Zudem ermöglicht es eine deutlich detailliertere Aufschlüsselung der Körperzusammensetzung und somit eine wesentlich detailliertere Analyse bis hin zur Extraktion von Radiomics-Parametern. Wie Sarkopenie gemessen werden kann und welche Parameter dabei besonders relevant und etabliert für die Bewertung von Sarkopenie sind, soll im Folgenden erläutert werden.

1.1 Sarkopenie und ihre Indikatoren

Der Begriff der Sarkopenie ist nicht eindeutig definiert. Jedoch beschreibt er zumeist einen Verlust von Skelettmuskulatur, welche eine reduzierte physische Leistungsfähigkeit zur Folge hat. Es handelt sich um eine typischerweise mit der körperlichen Alterung einhergehende Eigenschaft, sie kann jedoch auch schon in jungem Alter auftreten [1]. Die altersabhängige Sarkopenie ist als wichtiger prognostischer Faktor und Krankheit nach International Classification of Diseases (ICD-10-CM) anerkannt und unter dem Code M62.84 verschlüsselt. Wie jedoch eingangs erwähnt, besteht keinesfalls Einigkeit über ihre genaue Definition. Am wohl weitläufigsten anerkannt wird dabei die Definition der European Working-Group on Sarcopenia in older People (EWGSOP), welche zuletzt im Jahr 2018 aktualisiert wurde (EWGSOP2) [2]. Das Update fasst die gewonnen Erkenntnisse der letzten Jahrzehnte zusammen. Als wichtige Faktoren, welche es zu evaluieren gilt, zählen strukturelle Eigenschaften wie Masse und Qualität der Skelettmuskulatur (muscle quantity, muscle quality), aber auch funktionale Eigenschaften wie Muskelkraft (muscle strength) und physische Leistungsfähigkeit (physical performance).

1.1.1 Muskelkraft

Als Mittel der Wahl zur Beurteilung der Kraft der Skelettmuskulatur gilt die Greifkraft der Hand. Diese ist leicht und kostengünstig zu messen und ein schwacher Handgriff gilt als guter Prädiktor für lange Hospitalisierungsdauern und niedrige gesundheitsbezogene Lebensqualität des Patienten [3–5]. Zudem ist sie ein guter Parameter, um das ursachenunabhängige Sterberisiko (all-cause death) abzuschätzen und ist zur Risikostratifizierung von kardiovaskulären Erkrankungen und Todesereignissen geeignet [6]. Um die Greifkraft zu messen, werden zumeist Handdynamometer verwendet, für welche gute Test-Retest- sowie Inter- und Intra-Observer-Vergleichbarkeitsdaten vorliegen. Dennoch gibt es eine Vielzahl an Varianten, wie man dieses verwendet, was wiederum die gemessenen Werte beeinflusst. Schwankungen bestehen zwischen den gemessenen Daten bezüglich Maximal- und Mittelwerten, je nach Anzahl der durchgeführten Versuche und je nachdem, ob nur eine oder beide Hände getestet werden. [7] Falls es nicht möglich ist, die Griffkraft zu messen, z.B. weil der Patient unter schwerer Arthritis leidet oder nach einem Schlaganfall, stehen auch andere Tests zur Verfügung, welche die Beinkraft messen. Solche Tests sind der Aufstehetest (Chair-Rise-Test) oder der Timed-Chair-Stand-Test, welche teilweise neben Muskelkraft auch Ausdauer messen. Griffkraft korreliert dabei recht gut mit der Kraft in anderen Körperregionen und wird auch deshalb für den allgemeinen klinischen Einsatz empfohlen [2, 8, 9].

1.1.2 Physische Leistungsfähigkeit

Der zweite wichtige Faktor zur Bewertung einer Sarkopenie stellt die physische Leistungsfähigkeit (physical performance) dar, welche definitionsgemäß ein Maß für die gesamte körperliche Leistungsfähigkeit bezüglich der Fortbewegung ist. Hierbei spielt nicht nur Muskulatur eine Rolle, sondern auch alle anderen an der Bewegung beteiligten Strukturen und Systeme, wie Knochen, kardiovaskuläre Aspekte und Funktionen des zentralen sowie peripheren Nervensystems, aber auch Balance und Motivation. Entsprechend der Komplexität dieses Parameters wurde eine Vielzahl von Tests entwickelt. Die wohl gebräuchlichsten sind der Gait-Speed-Test, der Chair-Stand-Test, der Short-physical-Performance-Battery-Test (SPPB) und der Timed Up-and-Go-Test (TUG) [10]. Wobei es sich bei der SPPB um eine Kombination aus dem Gait-Speed-Test, dem Chair-Stand-Test und einem Balance-Test handelt. Der Gait-Speed-Test ist insgesamt der gebräuchlichste, da er schnell, sicher und bei der Erkennung von Sarkopenie hoch zuverlässig ist [11]. Es wurde unter anderem gezeigt, dass er in der Lage ist, Komplikationen wie Behinderung, kognitive Beeinträchtigungen, Hospitalisierung, Stürze und Mortalität vorherzusagen [12–15]. Auch der SPPB ist ein zuverlässiger Prädiktor der ursachenunabhängigen Mortalität [16]. Jedoch dauert die Untersuchung mindestens 10 min, sodass dieser Test zumeist eher in der Forschung

als in der klinischen Praxis Anwendung findet. Auch die übrigen oben genannten Tests haben bereits ihre Vorhersagekraft zeigen können und ihre Anwendung unterliegt häufig individuellen Präferenzen.

1.1.3 Muskelmasse

Auch für die Bewertung der Muskelmasse (muscle quantity) stehen verschiedenste Werkzeuge und Verfahren zur Verfügung. Je nach Messverfahren wird sie häufig entweder als ganzkörperbezogene total body Skeletal-Muscle-Mass (SMM), extremitätenbezogene Appendicular Skeletal Muscle-Mass (ASM) oder als Querschnittsfläche einer bestimmten Muskelgruppe oder Körperregion angegeben. Da die Muskelmasse grundsätzlich mit der Körpergröße korreliert, wird zudem häufig anschließend an die Messung eine Normalisierung mit der Größe, dem Quadrat der Größe oder dem Body-Mass-Index (BMI) durchgeführt [17,18]. Als absoluter Goldstandard gelten hier Magnetresonanztomographie (MRT) und Computertomographie (CT). Ihre Limitationen liegen primär in der reduzierten Einsatzfähigkeit in der hausärztlichen und ambulanten Primärversorgung aufgrund hoher Kosten, dem Bedarf an hochqualifiziertem Personal und einer gewissen Ortsgebundenheit. Die Vorteile ergeben sich vor allem im Krankenhausumfeld und insbesondere bei vielen onkologischen Patienten, da für diese meist bereits Schnittbilder im Rahmen der Staging-Diagnostik angefertigt werden. Auf die Möglichkeiten, Techniken und Parameter der Schnittbildverfahren wird jedoch in den folgenden Kapiteln genauer eingegangen.

Dual Energy X-ray Absorptiometry (DXA) ist ein weitverbreitet eingesetztes Verfahren zur Bestimmung der Körperzusammensetzung [19]. Bei diesem Verfahren werden zwei unterschiedliche Energiespektren von Röntgenstrahlen eingesetzt, um Knochen, Weichgewebe und Fettgewebe zu differenzieren. Das Gerät ist zudem in der Lage, den Mineralsalzgehalt im Knochen zu bestimmen, weshalb das Verfahren auch sehr häufig für die Knochendichtemessung bei Patienten mit Osteoporose eingesetzt wird. Die Strahlenbelastung ist mit $<10\mu\text{Sv}$ für eine Ganzkörperuntersuchung sehr gering. Aufgrund der geringen Röntgenstrahlenbelastung insbesondere im Vergleich zum CT kann das Verfahren flächendeckend entweder für den gesamten Körper eingesetzt werden oder selektiv Körperstamm, Arme oder Beine untersuchen und auch Verlaufsanalysen sind möglich. Das Grundprinzip der Messung mit DXA beruht wie auch beim CT auf der Annahme, dass die Röntgenabsorption primär von Gewebezusammensetzung und Gewebedicke abhängt. Im Unterschied dazu kommen jedoch bei der DXA standardmäßig zwei unterschiedliche Energiespektren zum Einsatz, welche sich die Eigenschaft zunutze machen, dass die Gewebeabsorption abhängig vom eingesetzten Energie- und damit Wellenlängenspektrum ist. Die große Schwäche der DXA ist es, dass sie nicht in der Lage ist, insbesondere am Körperstamm zwischen Skelettmuskulatur und anderen nicht fettigen Geweben wie Bindegewebe, inneren Organen und

Haut zu unterscheiden. Der gewonnene Parameter wird daher als fettfreie Weichteilmasse (Lean Soft-Tissue-Mass) zusammengefasst. Auch ist eine Differenzierung der Lokalisation des Fettgewebes beispielsweise in subkutan, viszeral oder intramuskulär nicht möglich. Auch gibt es eine eingeschränkte Vergleichbarkeit zwischen verschiedenen Herstellern aufgrund unzureichender Standardisierung, weshalb Verlaufsanalysen möglichst an dem selben Gerät durchgeführt werden sollten [20, 21]. Zudem sind die Ergebnisse abhängig vom Hydrationszustand der untersuchten Person, sodass Nieren- und Leberversagen die fettfreie Weichteilmasse und somit die abgeschätzte Muskelmasse scheinbar erhöhen können. Insgesamt kann man die DXA aufgrund ihrer Balance aus flächendeckender Verfügbarkeit und recht hoher Genauigkeit als Referenzstandard, jedoch auf Grund oben genannter Limitationen nicht als Goldstandard betrachten [21].

Zur Vollständigkeit sei an dieser Stelle noch die bioelektrische Impedanzanalyse (BIA) als wohl am weitesten verbreitetes Verfahren zur Abschätzung der ASM erwähnt. Bei diesem Verfahren wird die Muskelmasse nicht direkt gemessen, sondern anhand des elektrischen Widerstands des Körpers abgeschätzt. Das Verfahren macht sich zu Nutze, dass Fettgewebe und Knochen im Vergleich zur Muskulatur eine geringere Leitfähigkeit bzw. einen höheren elektrischen Widerstand aufweisen. Als Referenz zur Kalibrierung gelten hierbei mittels DXA oder MRT gewonnene Referenzwerte, die jedoch eine gewisse Subgruppenabhängigkeit aufweisen [22]. Typische Einflussfaktoren, die die Genauigkeit der Umrechnungsformeln beeinflussen, sind Geschlecht, Alter und Ethnie [23]. Aber auch hier spielt der Hydrationszustand eine Rolle, da er die Leitfähigkeit des Körpers beeinflusst. Aus Kostengründen und auch aus Gründen der Ortsunabhängigkeit sowie flächendeckenden Verfügbarkeit wird dieses Verfahren häufig der DXA vorgezogen. Zudem ist auch die Nichtverwendung von Röntgenstrahlung insbesondere bei jungen Patienten ein relevanter Vorzug.

1.1.4 Muskelqualität

Muskelqualität (muscle quantity) ist ein neuerer Aspekt von Sarkopenie, der zunehmend Beachtung findet. Er beruht auf der Beobachtung, dass der Verlust von Muskelmasse nicht den Verlust von Muskelkraft (muscle strength) und Leistungsfähigkeit (physical performance) erklärt [24]. Dabei unterschätzt der altersbedingte Verlust an Muskelmasse den real gemessenen Verlust an Muskelkraft in einigen großen Längsschnittstudien um den Faktor 2-5 [25]. Zwar scheint Muskelmasse ein wichtiger Faktor beim Kraftverlust zu sein, dennoch ist der Einfluss insbesondere bei alten oder übergewichtigen Probanden wesentlich weniger eindeutig korreliert im Vergleich zu jungen oder normgewichtigen Probanden, sodass insbesondere in ersteren Kohorten weitere Faktoren eine Rolle spielen müssen [26]. Muskelqualität ist somit eng vergesellschaftet mit Muskelkraft, Leistungsfähigkeit und

Muskelmasse, da es als eine Art von Maß gesehen wird, das die Eigenschaft von Muskelkraft/Leistungsfähigkeit pro Muskelmasse ausdrückt. Entsprechend der weichen Definition dieses Parameters gibt es eine Vielzahl von sehr unterschiedlichen Bestimmungsansätzen und Messverfahren. Eine Möglichkeit ist die Messung der aeroben Kapazität der Muskulatur, welche die maximale Fähigkeit beschreibt, der Muskulatur Sauerstoff zur Verfügung zu stellen, diesen muskulär aufzunehmen und zu verstoffwechseln, um den Energiebedarf der Muskulatur zu decken. Dabei ist nicht nur der Muskel isoliert zu betrachten, sondern vielmehr das Zusammenspiel von kardiovaskulären Aspekten, wie auch Muskeleigenschaften. Ein Faktor bei dieser altersassoziierten Abnahme der aeroben Kapazität der Muskulatur scheinen mitochondriale Veränderungen zu sein [27].

In Bezug auf radiologisch beurteilbare muskuläre Veränderungen gilt es zumeist, die makroskopische Muskelarchitektur zu bewerten. Definierte messbare Parameter für die Muskelarchitektur sind unter anderem Faszikellänge, Fiederungswinkel oder Muskeldurchmesser, welche im Ultraschall gemessen werden können. Insgesamt verspricht der Muskelultraschall ein einfaches, reproduzierbares und günstiges Verfahren für die Früherkennung von Sarkopenie zu sein. Dennoch ist die aktuelle Studienlage dünn und beschränkt sich zumeist auf gesunde freiwillige Probanden statt gebrechliche geriatrische Patienten mit reduzierter Leistungsfähigkeit und ausgeprägter Multimorbidität. Auch gibt es bisher nur eine unzureichende Standardisierung der gemessenen Parameter. Insgesamt wird die ultraschallgestützte Muskelanalyse auch deswegen außerhalb von klinischen Studien aktuell nur selten angewendet und auch endgültige Anwendungsempfehlungen und Validierungen stehen noch aus. Dennoch ist das Verfahren vielversprechend und weitere Studien könnten helfen, es in Zukunft weiter zu verbreiten [28].

Für die Schnittbildgebung hat sich die IMAT (intermuscular adipose tissue) als typischer Parameter der Muskelqualität etabliert. Die IMAT beschreibt, wie der Name bereits suggeriert, Fettgewebe innerhalb des Muskels. Dabei wird der Begriff teils nur für die Beschreibung der makroskopischen Fettanteile innerhalb der Muskelfaszie verwendet, teilweise jedoch auch, um Fettablagerungen zwischen den Muskelfasern zu beschreiben, welche beispielsweise im CT mit einer Dichteabnahme der Muskulatur (skeletal muscle density, SMD) einhergehen. Für die Muskeldichte konnte auch bereits gezeigt werden, dass die im CT gemessenen Verfettungsgrade gut mit den histologisch bestimmten intramuskulären Verkettungen korrelieren [29]. Exemplarisch konnte zudem in groß angelegten Studien an 70- bis 79-Jährigen bereits gezeigt werden, dass auch die Leistungsfähigkeit der Beinmuskulatur zwar überwiegend abhängig von der Muskelfläche ist, die Muskeldichte im CT am Oberschenkel korreliert aber auch unabhängig von der Muskelfläche und der Gesamtfettmasse des Körpers direkt mit der Leistungsfähigkeit der Beine [30].

1.2 Messung der Körperzusammensetzung im CT

Die Computertomographie ist mit ihrem erstklassigen Auflösungsvermögen der Skelettmuskulatur und des Fettgewebes eine ausgezeichnete Methode, um die Körperzusammensetzung zu analysieren. Das CT wird als die beste Möglichkeit angesehen, die Körperzusammensetzung zu messen. Dies liegt insbesondere daran, dass sich das CT zunehmend als Routinediagnostik bei onkologischen Patienten aber eben auch nicht onkologischen Patienten mit Erkrankungen wie Traumafolgen, Blutung oder Sepsis durchsetzt. Zudem wird es aufgrund der hohen Strahlenbelastung bevorzugt bei älteren Patienten eingesetzt, also insgesamt Personengruppen, die häufiger von Sarkopenie betroffen sind. Ein weiterer wichtiger Faktor ist, dass der Einsatz des CTs immer weiter zunimmt. Waren es 1996 in den Vereinigten Staaten von Amerika noch ca. 20 Mio. Untersuchungen pro Jahr, hat sich diese Zahl 2006 bereits verdreifacht auf ca. 62 Mio. Untersuchungen pro Jahr [31]. Der Trend hat sich seitdem etwas abgeschwächt, besteht aber weiter fort [32, 33]. Ursache dafür ist neben der stark alternden Bevölkerung in den Industrieländern auch eine defensivere Medizin, die eine juristische Absicherung fokussiert, eine Ausweitung der Indikationen, sowie eine schnellere und bessere Scannertechnik. Zudem sind die im CT gemessenen Ergebnisse bestens reproduzierbar und korrelieren gut mit den klinischen Outcomes [34]. So ließ sich beispielsweise mit dem Skeletal-Muscle-Index (SMI) und dem Psoas-Muscle-Index (PMI) auf Höhe LWK3 die ursachenunabhängige Mortalität innerhalb des Folgejahres abschätzen [35].

Im Allgemeinen hat sich die Analyse auf Höhe LWK3 als breit akzeptierter Standard etabliert. Zudem korrelieren die Ergebnisse von fettfreie Masse (FFM) bzw. fetthaltige Masse (FM) des CTs auf dieser Höhe exzellent mit den Ganzkörpermessungen in der DXA [36]. Andere Höhen wie LWK1-LWK5 werden häufig mitanalysiert. Insbesondere, wenn die LWK3-Höhe nicht mitabgebildet ist. Typische extraabdominelle Messpunkte stellen der Musculus temporalis am Kopf, der Musculus pectoralis major und minor am Thorax oder der Querschnitt am mittleren Oberschenkel dar.

Auf Höhe LWK3 können wie auch am übrigen Körper grob vier Kompartimente unterschieden werden. Fettgewebe, Muskulatur, Knochen und sonstige Weichteile, zu denen neben den Organen überwiegend Bindegewebe und Blutgefäße zählen. Eine häufige Beobachtung sind Aszites bzw. Anasarka, welche keiner der Kompartimente eindeutig zugeordnet werden können. Für die Auswertung bezüglich Sarkopenie sind zumeist nur Fettgewebe und Muskulatur interessant, wobei auch eine Knochendichtebestimmung für die Analyse einer Osteopenie möglich ist. Für die Segmentierungen werden zumeist semiautomatische Verfahren angewendet, welche alle Voxel ausschließen, die nicht im typischen Dichtebereich für Fett oder Muskulatur liegen. Ein typischer Bereich für Muskulatur liegt bei 29 bis 150 HU und für Fettgewebe bei -30 bis -190 HU.

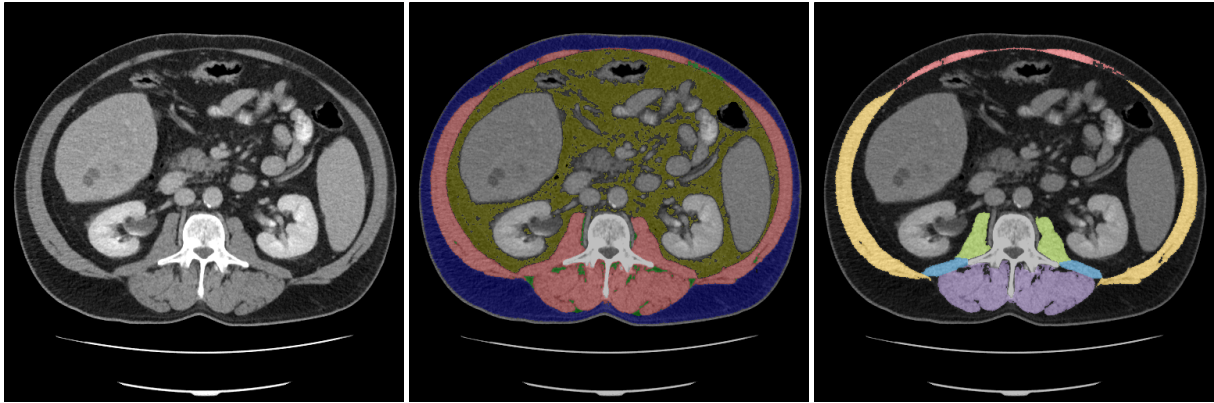


Abbildung 1.1: Anatomie auf Höhe LWK3: Reines CT-Bild mit 5mm Schichtdicke im Weichteilfenster (links), Markierung von SAT, IMAT, VAT und SMA (mittig), genauere Differenzierung der SMA in einzelne Muskelgruppen (rechts).

Von außen nach innen unterscheidet man beim Fettgewebe zudem Subkompartimente, welche in Abbildung 1.1 im mittleren Bild dargestellt worden sind. Mit Blau markiert wurde hier das subkutane Fett, kurz SAT (subcutaneous adipose tissue). Innerhalb der Muskelfaszie mit Grün markiert findet man das bereits im vorherigen Kapitel eingeführte intramuskuläre Fettgewebe, kurz IMAT (intermuscular adipose tissue). Das in Gelb markierte viszerale Fett, kurz VAT (visceral adipose tissue), ist vom Muskel umschlossen und umgibt die Organe. Eine Besonderheit der VAT ist, dass häufig alternative Cut-off-Werte in Studien verwendet werden, welche mit etwa -50 bis -150 HU etwas enger gefasst sind. Dies dient überwiegend der Abgrenzung zum Darm in der semiautomatischen Auswertung.

Die gesamte Muskelfläche, welche im mittleren Bild in rot markiert wurde, wird als Skeletal-Muscle-Area (SMA) zusammengefasst. An dieser Stelle sei erwähnt, dass unsere Künstliche Intelligenz (KI) in der Lage ist, eine genauere Subsegmentierung in die einzelnen mit abgebildeten Muskelgruppen vorzunehmen, wie im rechten Bild der Abbildung 1.1 illustriert. Hier wird an der Bauchwand der Musculus rectus abdominis, in Rot markiert, von der übrigen Bauchwandmuskulatur (Musculus obliquus externus abdominis, Musculus obliquus internus abdominis, musculus transversus abdominis), in Orange markiert, abgegrenzt. An der Wirbelsäule wird der Musculus psoas in Grün, der Musculus quadratus lumborum in Hellblau und der Musculus erector spinae in Lila unterschieden.

1.2.1 Herausforderungen und Fehlerquellen in der Automatisierung der Bildsegmentierung

Um zu verstehen, welche Herausforderungen es zu überwinden gilt, müssen wir zunächst zwischen halbautomatischen und vollautomatischen Ansätzen unterscheiden. Halbautomatische Verfahren nutzen die bereits zuvor aufgezählten Grenzwerte, um eine Differenzierung zwischen Fettgewebe, Muskelgewebe, Luft und Knochen zu erzielen. Jedoch haben diese Grenzwerte ihre eigenen Limitationen im Speziellen dann, wenn die entsprechenden Gewebe ausgeprägt pathologisch verändert sind. Ein typisches Beispiel ist eine ausgeprägte durch Sarkopenie bedingte Mehrverfettung zwischen den Muskelfasern und zudem ausgeprägte Atrophie der Muskulatur. Die durch die intramuskuläre Mehrverfettung hervorgerufene Muskeldichteabsenkung im CT sorgt wiederum dafür, dass die Restmuskulatur partiell unterhalb der üblichen Dichtegrenzen liegt. Dieses Phänomen ist in Abbildung 1.2 insbesondere im Bereich des Musculus erector spinae sichtbar.

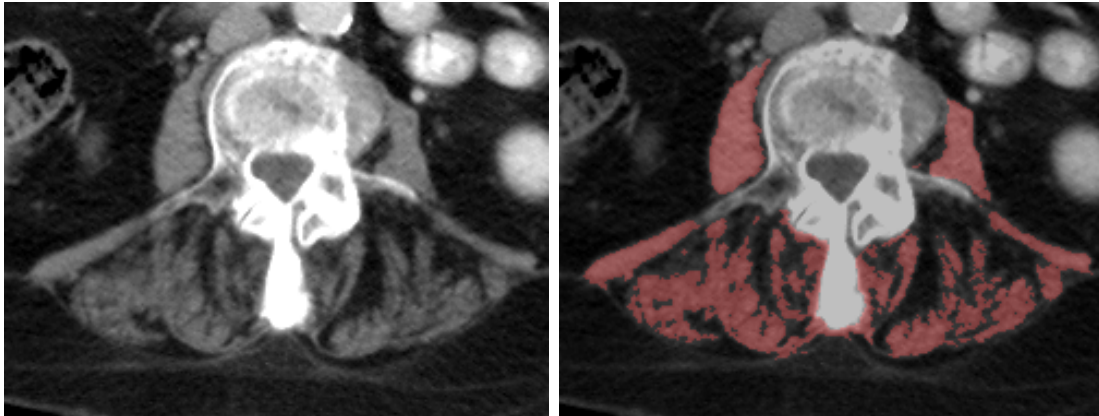


Abbildung 1.2: Eine ausgeprägte intramuskuläre Mehrverfettung und Atrophie im reinen CT-Bild (links) sorgt für eine Unterschätzung der Muskelfläche in der halbautomatisierten Auswertung (rechts).

In diesem Sonderfall wird nicht nur die SMA systematisch unterschätzt, sondern auch die durchschnittliche Muskeldichte systematisch überschätzt, da hochverfettete Muskelanteile bei der Berechnung nicht berücksichtigt werden. Der Fall zeigt eine definitionsbedingte Schwachstelle des dichte-basierten Unterteilungssystems auf, da schließlich jeder Voxel entweder als Muskulatur oder Fettgewebe klassifiziert werden muss, in einem Voxel jedoch durch die begrenzte Auflösung bedingt insbesondere im Randbereich des Muskels sowohl Muskulatur als auch Fett enthalten sind.

Partialvolumeneffekte am doch sehr langstreckigen Übergang von Muskel zu Fett entlang der gesamten Bauchwand kommen regelmäßig vor. Zu ähnlichen durch Partialvolumeneffekte bedingten Ungenauigkeiten der Segmentierung kommt es zudem auch an allen übrigen Gewebeübergängen. Hier sind die Übergänge von Knochen zu Muskel oder Fett an der Wirbelsäule und um eventuell mitabgebildete Rippen relevant. Zudem ist der Übergang

von der Kutis, welche im Vergleich zur Subkutis etwas dichte angehoben ist, zur Luft aufgrund der langen Grenzstrecke bedeutsam. Das selbe ist am Übergang von Darmwand zu Luft zu beobachten. Konsekutiv werden in letzteren Beispielen durch Mischung beider Signale an der Grenzzone mittelwertige fettähnliche Dichtewerte gemessen.

Es ist die Aufgabe der KI, für die vollautomatische Segmentierung eben diese Artefakte zu erkennen und entsprechend nicht zu markieren. Da diese Artefakte in nahezu allen Trainingsdatensätzen vorkommen, mit welchen die KI trainiert wurde, funktioniert die Unterscheidung systembedingt gut. Gleiches gilt für typische aufgrund ihrer ähnlichen Dichte im CT verwechselbare Objekte wie Organe und Blutgefäße in der Muskelsegmentierung oder Darminhalt in der Fettsegmentierung. Größer ist die Herausforderung, wenn der Algorithmus auf bisher nicht oder nur selten in den Trainingsdatensätzen vorkommende Pathologien trifft. Ein gutes Beispiel stellt die in Abbildung 1.3 sichtbare Bauchwandmetastase eines Hepatozelluläres Karzinoms (HCCs) links ventral im Bereich des Musculus rectus abdominis dar. Diese wird aufgrund der ähnlichen Dichte und Lage partiell im Randbereich als Muskulatur erkannt. Insgesamt macht die KI hier eine gute Arbeit und erkennt den Tumor überwiegend als muskelfremd. Zu beachten ist allerdings auch die große Nierenzyste hinter der linken Niere, welche lateral an den Musculus psoas und ventral an den Musculus quadratus lumborum angrenzt. Hier überschätzt der Algorithmus die Muskelfläche deutlich. Konsekutiv wird auch die über die gesamte Fläche gemittelte Muskeldichte unterschätzt. Weitere typische Fallstricke mit häufig ähnlichen Dichtewerten und nur sporadischem Auftreten stellen ausgeprägter Aszites und Anasarka, sowie ein teils mitabgebildeter sternokostaler Knorpel dar [37]. Zudem können ausgeprägte Artefakte durch röntgendichte Fremdkörper, die bekanntlich zu teils ausgeprägten Artefakten im CT führen, sowohl die halb- als auch vollautomatische Auswertung beeinträchtigen.

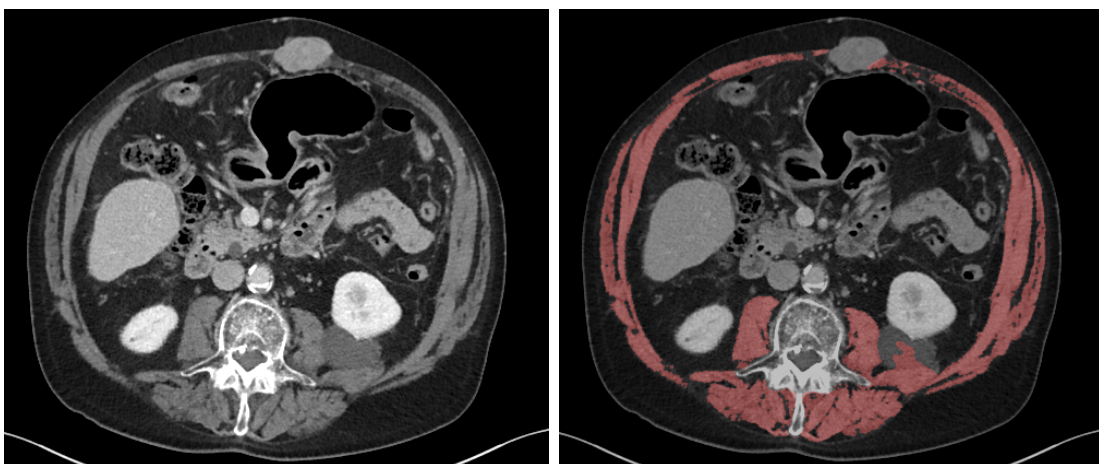


Abbildung 1.3: Die Bauchwandmetastase eines HCC links ventral sowie eine große Nierenzyste links stellen die KI vor Herausforderungen, welche in den Trainingsdatensätzen nur selten oder gar nicht vorkamen.

1.3 Künstliche Intelligenz, Maschinelles Lernen und Deep Learning

1.3.1 Grundlagen

Einer der größten evolutionären Vorteile des Menschen ist sein zum Lösen von extrem komplexen Aufgaben fähiges Gehirn. Damit war er im Laufe der Geschichte in der Lage, immer komplexere Maschinen zu bauen, die sein Leben erleichtert und ihm körperliche und auch geistige Arbeit abgenommen haben. Somit hatte der Mensch wiederum mehr Zeit, um nachzudenken und noch komplexere Maschinen zu erfinden. Es war somit nur eine Frage der Zeit, bis sich die Frage auftat: „Kann der Mensch sein eigenes Denken automatisieren?“

Mit dieser Frage beschäftigt sich das Themengebiet der künstlichen Intelligenz, welches zumeist der Informatik zugeordnet wird. Es existieren verschiedenste Definitionen je nach Perspektive und Fachgebiet. Exemplarisch sei an dieser Stelle die Definition von der Webseite des Europäischen Parlaments zitiert, welches diese wie folgt beschreibt: „Künstliche Intelligenz ist die Fähigkeit einer Maschine, menschliche Fähigkeiten wie logisches Denken, Lernen, Planen und Kreativität zu imitieren.“ [38]

Maschinelles Lernen ist eine spezielle Herangehensweise, um künstliche Intelligenz umzusetzen. Es stellt eines der Grundprinzipien der Informatik auf den Kopf. Typischerweise werden in Programmen spezielle Algorithmen implementiert, welche zuvor von einem Menschen erdacht wurden, sodass nach einer gewissen Logik je nach Eingabe eine bestimmte Ausgabe erzeugt wird. Ein typisches Beispiel ist an dieser Stelle ein Taschenrechner, auf welchem implementiert wurde, Zahlen zu addieren. Das Maschinelle Lernen kehrt dieses Prinzip um. Anstatt die zugrundeliegenden komplexen Zusammenhänge verstehen zu müssen, um einen Algorithmus zu entwickeln zu können, stellt man dem Programm Beispiele von Eingabe- und Ausgabe-Paaren zur Verfügung und das System lernt idealerweise anhand dieser Beispiele das Problem zu abstrahieren, sodass es, wenn es noch nie gesehene Eingabekonstellationen erhält, die gewünschte Ausgabe erzeugt. Das hier vorgestellte Verfahren nennt sich Überwachtes Lernen (englisch supervised learning).

Ein Ansatz, der insbesondere im letzten Jahrzehnt das Maschinelle Lernen revolutioniert hat, sind Deep-Learning-Modelle. Das Grundkonzept dieser Modelle beruht darauf, Neuronen, wie sie im menschlichen Gehirn vorkommen, zu imitieren. Die Grundeinheit dieser Modelle wird Perzeptron genannt [39]. Das Perzeptron weist mehrere Eingänge auf, jedoch nur einen Ausgang, vergleichbar mit den Dendriten und dem Axon bei menschlichen Nervenzellen. Die Eingänge werden mit einem für jeden Eingang individuellen Wichtungsfaktor multipliziert und die Ergebnisse summiert. Zudem wird ein Bias addiert, welcher als eine Art von Schwellwert verstanden werden kann, ab welchem das Perzeptron aktiviert

wird. Um die Stärke der Aktivierung, welche dem Zahlenwert der Ausgabe entspricht, zu berechnen, wird die zuvor berechnete Summe in eine nichtlineare Aktivierungsfunktion eingesetzt und das Ergebnis ausgegeben. Es gibt verschiedenste Aktivierungsfunktionen, die in modernen Deep-Learning-Modellen eingesetzt werden, typische Beispiele sind die ReLU- (Rectified Linear Unit) oder Sigmoidfunktion. Ein einzelnes Perzeptron hat somit nur eine sehr eingeschränkte Lernfähigkeit und kann daher auch nur sehr simple Zusammenhänge modellieren. Aus diesem Grund werden viele Perzeptronen nebeneinander in einer Ebene und multiple Ebenen zu einem komplexen Netzwerk zusammengeschlossen. Ein Netzwerk ist mit zunehmender Größe in der Lage, immer komplexere Zusammenhänge zu modellieren.

Für den Trainingsprozess werden Datenpaare angewendet, welche aus Eingangswerten, z.B. dem CT-Bild, und dem optimalen Ergebnis der sogenannten Ground Truth bestehen. Ist das Netzwerk untrainiert, wird das Ergebnis, das das Netzwerk berechnet, grundlegend verschieden vom optimalen Ergebnis sein. Um zu bestimmen, wie groß die Abweichung vom optimalen Ergebnis ist, wird eine Verlustfunktion (engl. loss function) berechnet. Mittels eines Verfahrens namens Backpropagation werden die eingangsspezifischen Wichtungsfaktoren und der Bias jedes einzelnen Perzeptrons so angepasst, dass das Ergebnis der Verlustfunktion optimalerweise in jedem Lernschritt etwas gesenkt wird. Über viele Zyklen wird das Modell somit Schritt für Schritt besser in seiner speziellen Aufgabe.

An dieser Stelle soll noch einmal kurz erwähnt werden, dass es unser Anspruch ist, die essenziellen Grundprinzipien zu vermitteln, die für das Verständnis unserer Arbeit wichtig sind. Dafür war es unumgänglich, um den Rahmen der Arbeit nicht zu sprengen, in den Erklärungen deutliche Vereinfachungen und Zusammenfassungen vorzunehmen. Auch im Folgenden soll daher auf ausgeprägte technische Erklärungen verzichtet werden und der Fokus auf Grundprinzipien liegen. Für unser spezielles Projekt nutzen wir eine spezielle Netzwerkarchitektur namens Convolutional Neural Networks (CNN). Diese sind insbesondere für Bilderkennungs- und Klassifizierungsaufgaben exzellent geeignet, da sie in der Lage sind, ohne ausgeprägtes vorangegangenes Training die räumliche Struktur von benachbarten Pixeln zu berücksichtigen. Der Fachbegriff, welcher auch unser Problem der automatisierten Muskelsegmentierung beschreibt, heißt semantische Segmentierung. Zum Lösen dieses häufigen Problems haben sich U-Nets, ein spezieller Subtyp der CNN, als State of the Art durchgesetzt [40]. Diese funktionieren nach dem Encoder-Decoder-Prinzip. Im Encoding-Teil (auch contracting path) werden abstrakte Bildeigenschaften extrahiert, deren Sinn und Funktion für den menschlichen Anwender für gewöhnlich nicht nachvollziehbar sind. Die räumliche Information geht dabei zunehmend verloren. Der Encoding-Teil ist ein Charakteristikum aller CNN. Die zweite nachgeschaltete Hälfte des Netzwerks besteht aus dem Decoding-Teil (auch expansive path). Dieser kehrt in gewisser Weise den Encoding-Teil um, indem er die extrahierten abstrakten Bildeigenschaften

wieder in ein vom Menschen interpretierbares Bild umwandelt. Das „U“ im Namen leitet sich eben von dieser Symmetrie in der Funktionsweise ab.

1.3.2 Herausforderungen beim Umgang mit Deep-Learning-Modellen

Das Trainieren Neuronaler Netzwerke ist ein sehr rechenintensiver Prozess, was einer der Gründe ist, warum sich diese Technik erst in den letzten Jahren aufgrund der deutlich zunehmenden breit verfügbaren Rechenleistungen durchgesetzt hat. Die durchzuführenden Rechenoperationen sind jedoch für die meisten Deep-Learning-Modelle exzellent parallelisierbar. Das bedeutet, dass die Rechnungen nicht strikt nacheinander durchgeführt werden müssen. Grafikprozessoren (englisch graphics processing unit, kurz GPU), welche auf Grafikkarten verbaut sind, eignen sich daher sehr gut, um diese Berechnungen durchzuführen. Dennoch kann der Trainingsprozess bei großen komplexen Netzwerken selbst mit Hilfe von großen Rechenzentren viele Monate oder gar Jahre dauern.

Der jedoch wichtigste Faktor, der bestimmt, ob ein Netzwerk nach dem Training gute oder schlechte Ergebnisse liefert, sind die zugrundeliegenden Daten. Dies ist die Stelle, an der der radiologische Verantwortungsbereich beginnt. Grundsätzlich gilt, je genauer die Ground Truth und desto mehr Daten vorliegen, desto besser und robuster sind die Ergebnisse des Modells. In der Realität hat man jedoch nur eine begrenzte Anzahl an Datensätzen zur Verfügung, mit der man arbeiten muss. Im Kontrast dazu gilt jedoch nicht automatisch, dass das Netzwerk umso besser ist, je größer es ist. Wie bereits zuvor erwähnt, lässt sich zwar prinzipiell sagen, je größer das Netzwerk, desto komplexere Zusammenhänge können durch das Modell beschrieben werden. Dies gilt jedoch nur für den Fall, dass entsprechend viele Trainingsdaten zur Verfügung stehen. Es besteht die Gefahr, dass das Netzwerk ähnlich einem Schüler vor einem Test, der mit den Testfragen aus den vergangenen Jahren lernt, nur die Trainingsdaten bzw. Antworten der alten Testfragen auswendig lernt, solange es nur wenig genug sind, um sie sich zu merken, ohne wirklich die zugrundeliegenden Zusammenhänge verstanden haben zu müssen. Stellte man dem Netzwerk oder dem Schüler nun eine spezielle Frage aus den Trainingsdaten bzw. dem Altfragenkatalog, werden beide stets das richtige Ergebnis nennen können. Stellt man jedoch eine neue Frage, die bisher nicht gestellt wurde, können beide nicht mehr richtig antworten, weil sie die grundlegenden Zusammenhänge nicht verstanden haben.

Das hier beschriebene Problem nennt sich Overfitting (deutsch Überanpassung) und beschreibt eines der fundamentalen Probleme beim Training von Deep-Learning-Modellen. Um es zu lösen, muss sichergestellt werden, dass sich das Netzwerk nicht mehr alle Eingabe-Ausgabe-Paare merken kann. Dazu kann man entweder die Anzahl an Trainingsdaten erhöhen, was jedoch in der Realität nicht ohne weiteres möglich ist, oder das Netzwerk verkleinern. Eine weitere häufig angewendete effektive Methode ist Dropout. Dabei werden

für jeden Trainingszyklus zufällig einige Neuronen ausgeschaltet, sodass das Netzwerk darauf angewiesen ist, mehr zu abstrahieren [41]. Um herauszufinden, ob Overfitting stattfindet, werden die vorhandenen Daten vor dem Training in einen Trainings- und einen Testdatensatz unterteilt. Nach jedem Lernzyklus kann mit den Testdaten überprüft werden, wie gut das Netzwerk mit bisher nie gesehenen Datensätzen umgehen kann. Geht man von einem untrainierten Netzwerk aus, fallen für gewöhnlich zunächst die Ergebnisse der Verlustfunktion von Trainings und Testdaten gleichmäßig von Lernzyklus zu Lernzyklus. Nach einigen Zyklen flachen die Kurven ab. Beobachtet man nun jedoch, dass sich eine zunehmende Differenz zwischen den Ergebnissen der Verlustfunktion für Trainings- und Testdaten bildet, wobei das Ergebnis der Verlustfunktion für die Trainingsdaten deutlich besser ist, ist dies ein typisches Zeichen des Overfittings. An dieser Stelle sollte das Training beendet werden und die Parameter ggf. adjustiert werden.

Wenn man mit Neuronalen Netzwerken arbeitet, sollte man sich außerdem darüber bewusst sein, dass keinesfalls garantiert ist, dass das Modell das globale Minimum der Verlustfunktion für alle möglichen Kombinationen von eingangsspezifischen Wichtungsfaktoren und Biases erreicht. Viel wahrscheinlicher ist es, dass das Training nur ein lokales Minimum des Modells findet. Es ist nicht einmal sichergestellt, dass es nicht sogar eine bessere Konstellation im Sinne eines lokalen Minimums mit nur minimal angepassten Parametern gibt, die durch das Training nicht gefunden wurde. Welches Minimum genau gefunden wird, hängt maßgeblich davon ab, wie die eingangsspezifischen Wichtungsfaktoren und die Biases vor dem Training initialisiert wurden.

Ein weiterer wichtiger Parameter und eine diffizile Stellschraube beim Trainingsprozess ist die Lernrate (englisch learning rate), deren Auswirkungen wir ebenfalls an dieser Stelle leider nicht in aller Tiefe diskutieren können. Grob ist die Lernrate ein Parameter, der beschreibt, wie stark die eingangsspezifischen Wichtungsfaktoren und der Bias jedem Lernzyklus angepasst werden. Ist die Lernrate zu groß, überspringt das Modell beim Lernen eventuell ein lokales oder globales Minimum der Zielfunktion. Ist diese zu klein, braucht das Training länger und das Modell tendiert eher dazu, zu kleinen suboptimalen lokalen Minima zu konvergieren. Für gewöhnlich wird die Lernrate daher heutzutage häufig dynamisch angepasst [42].

Zusammenfassend kann man sagen, dass das Training eines Neuronalen Netzwerks keinesfalls einen trivialen Selbstläufer darstellt, sondern vielmehr einem sehr datenhungrigen und rechenintensiven Prozess gleichkommt, der viele filigrane Anpassungen und Versuche erfordert, um die richtigen Trainingsparameter zu finden.

1.4 Rolle von Sarkopenie und Körperfettverteilung in der Onkologie

Bei vielen Krankheiten scheint die Körperzusammensetzung bezogen auf Muskel- und Fettverteilung ein wichtiger Einflussfaktor auf den Outcome der Patienten zu sein. An dieser Stelle soll sich zunächst auf onkologische Erkrankungen fokussiert werden und ein kurzer Überblick anhand einiger Beispiele gegeben werden.

1.4.1 Magen-Karzinome

Für Patienten mit Magenkarzinom konnte in entsprechenden Metaanalysen ein signifikanter Effekt nachgewiesen werden, der einen negativen Einfluss von niedriger SMA auf Höhe LWK3 auf die Gesamtüberlebenszeit (Overall Survival, OS) nahelegt. Dieser Effekt war zudem in der multivariaten Analyse unabhängig von Effekten wie Alter, Geschlecht, Art der Resektion und TNM-Stadium [43,44]. Zudem zeigte sich eine schlechteres OS auch für Patienten ohne Resektion, die nur eine Chemotherapie erhalten haben. Jedoch konnte kein Effekt auf das progressionsfreie Überleben (progression-free survival, PFS) nachgewiesen werden [44].

Wurde ein Patient operiert, erschien ein niedriger SMI und SMA als guter Prädiktor für eine schlechtere Recurrence-free Survival (RFS) [44]. Zudem traten bei sarkopenen Patienten signifikant häufiger sowohl allgemeine als auch schwere postoperative Komplikationen auf und die Mortalität war erhöht [43].

1.4.2 Lymphome und andere hämatologische Erkrankungen

Auch für Patienten mit Lymphomen (diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL), akute Leukämie, myelodystoplastische Syndrome und multiples Myelom) zeigte sich bei Patienten mit Sarkopenie in der univariaten und multivariaten Regression ein signifikant schlechteres OS. Zudem konnte ein signifikanter Zusammenhang bei der DLBCL-Subgruppe berechnet werden [45]. Bezüglich der Fettverteilung scheint Adipositas mit geringer viszeraler Fettkomponente einen schlechten prognostischen Faktor bezüglich Sterblichkeit und Krankheitsprogress darzustellen. So hatten Patienten mit hämatologischer Erkrankung und dieser Fettverteilung eine etwa doppelt so hohe Mortalität wie adipöse Menschen mit normwertiger viszeraler Komponente. Zudem scheint wenig subkutanes Fett ebenfalls das Sterberisiko um nahezu Faktor 3 zu erhöhen. Zusammenfassend scheint bei hämatologischen Erkrankungen wenig Körperfett sowohl viszeral als auch subkutan eine schlechte Prognose zu begünstigen. [46]

1.4.3 Gynäkologische Tumore

Für eine heterogene Gruppe mit verschiedenen gynäkologischen onkologischen Entitäten (Ovarialtumore, Endometriumkarzinome und Gebärmutterhalskrebs) konnte gezeigt werden, dass Sarkopenie mit einem schlechteren PFS und OS einhergeht [47]. Speziell bezogen auf Ovariakarzinome konnte ein signifikanter Effekt sowohl von niedrigem SMI als auch niedriger SMD auf ein schlechteres OS berechnet werden. Zudem zeigte sich eine grenzwertige Signifikanz bezüglich vermehrter postoperativer Komplikationen bei Patienten mit niedrigem SMI [48].

Auch bei Patienten mit Brustkrebs haben Patienten mit niedrigem SMI ein signifikant erhöhtes Sterblichkeitsrisiko. Hierbei ergab die Subgruppenanalyse jedoch, dass der Effekt nur bei frühen Stadien signifikant war, während für metastasierte Erkrankungen kein prognostischer Effekt nachgewiesen werden konnte. Eine niedrige SMD hatte hingegen keinen signifikanten Effekt auf das OS. Lediglich in der Subgruppe der metastasierten Mammakarzinome ergab sich ein hoch signifikanter Effekt. Zudem hatten Patienten ohne Sarkopenie weniger toxische Nebenwirkungen durch die Therapie und eine längere PFS [49].

1.4.4 Prostatakarzinome

Auch bei Männern mit Prostatakarzinom scheint ein niedriger SMI ein negativer unabhängiger prognostischer Faktor auf das Overall Survival (OS) der Patienten zu sein, sowohl über alle Patienten mit Prostatakarzinom als auch speziell für Patienten mit kastrationsresistenten Prostatakarzinomen [50]. Bezüglich der Fettverteilung scheinen Patienten mit viel SAT eine bessere Gesamtüberlebensrate (OS) zu haben als Patienten mit wenig SAT. Für VAT scheint hingegen kein signifikanter Zusammenhang zu bestehen. Entsprechend hatten Männer mit hohem VAT/SAT-Verhältnis ein etwa 50% höheres Sterberisiko. Nach Normalisierung von VAT und SAT mit dem BMI ergab sich in der Metaanalyse kein signifikanter Effekt auf das OS [51].

2 Eigene Arbeiten und Darlegungen des eigenen Beitrags

2.1 Deep-learning-based Segmentation of Skeletal Muscle Mass in Routine Abdominal CT Scans

Autoren: Robert Kreher, **Mattes Hinnerichs**, Bernhard Preim, Sylvia Saalfeld und Alexey Surov

Bei dieser Arbeit handelt sich um ein interdisziplinäres Gemeinschaftsprojekt, welches in erfolgreicher Zusammenarbeit mit dem Forschungscampus STIMULATE sowie dem Institut für Simulation und Grafik der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg entstand. Ziel der Arbeit war die Automatisierung der Segmentierung der Muskelfläche des Körperquerschnitts auf Höhe LWK3, welche wir mittels Deep Learning umsetzten.

Für alle drei eingereichten Studien erhielten wir die Zustimmung der Ethikkommission der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg (Ethikantragsnummer: 145/21).

Für das Training wählte ich zunächst 130 CT-Studien zufällig aus unserer klinikinternen Bilddatenbank aus. Dabei wurde keine Rücksicht auf Diagnose, Fremdkörperartefakte oder die Kontrastmittel-Phase genommen, um einen möglichst vielfältigen und repräsentativen Trainings- und Testdatensatz zu generieren. Für das Training wurden jeweils drei aufeinanderfolgende CT-Bilder mit einer Schichtdicke von 5mm und einer Bildrekonstruktion mittels Weichteilkern selektiert. Die Bilder wurden so ausgewählt, dass das Bild in der Mitte stets auf Höhe des Processus transversus des LWK3 lag. Für die anschließende manuelle Segmentierung schrieb ich eine eigene Software, um den sehr zeitintensiven Prozess für mich zu beschleunigen. Zudem ermöglichte die eigene Softwarelösung eine optimale Konfiguration der Schnittstellen für die anschließende Weiterverarbeitung im Trainingsprozess.

Für die Implementierung der Segmentierungssoftware und auch für das spätere Training nutzen wir Python 3 als Programmiersprache mit der Distribution Anaconda. Als Architektur für das zugrundeliegende Deep-Learning-Modell nutzten wir eine typische U-Net Struktur, welche wir mittels PyTorch, einer auf Maschinelles Lernen ausgerichteten Open-Source-Programmibibliothek, umsetzten. Die Bibliothek ermöglichte die einfache und hocheffiziente Implementierung des Trainingsalgorithmus auf Grafikchips.

Für die halbautomatische Auswahl der Muskulatur nutzten wir Dichtewerte von -29 bis 200 HU als Cut-off, welche deutlich weiter gefasst sind als die üblichen Cut-off-Werte für Muskulatur in den meisten Publikationen. Hintergrund dieser Entscheidung war, in der Anwendung unseres Modells stets die Flexibilität zu besitzen, die Grenzwerte nachträglich anpassen zu können. Dabei ist es leicht möglich, die Dichtewerte nach zuvor erfolgter Segmentierung enger zu fassen, indem von der Röntgendichte unpassende Voxel aus der Auswahl ausgeschlossen werden. In umgekehrter Richtung ist dies jedoch nicht möglich, sodass großzügige Voxelinklusionskriterien von Vorteil sind. Die sich aus der Entscheidung ergebenden Unterschiede an eingeschlossenen Voxeln sind jedoch für die meisten Datensätze insgesamt sehr gering und kommen nahezu ausschließlich an den zuvor bereits ausführlich diskutierten Grenzflächen zu Fett und Knochen zum Tragen (siehe Abschnitt 1.2.1).

Als Verlustfunktion (siehe Abschnitt 1.3.1) nutzten wir den Sørensen–Dice Koeffizient [52]. Nach dem Training erreichte unser Deep-Learning-Modell bei der Segmentierung der Testdatensätze einen Sørensen–Dice Koeffizient von $0,95 \pm 0,02$ für den Musculus erector spinae, $0,86 \pm 0,12$ für den Musculus rectus abdominis, $0,93 \pm 0,05$ für die übrige Bauchwandmuskulatur (Musculus obliquus externus abdominis, Musculus obliquus internus abdominis, musculus transversus abdominis), $0,92 \pm 0,05$ für den Musculus psoas und $0,86 \pm 0,08$ für den Musculus quadratus lumborum. Zudem evaluierten wir die Segmentierungsqualität bezogen auf die gesamte Muskelfläche (SMA) mit einem Sørensen–Dice Koeffizient von $0,95 \pm 0,03$.

Im internationalen Zusammenhang ist unser SMA-Segmentierungs-Ergebnis mit den Ergebnissen anderer Veröffentlichungen vergleichbar. Die veröffentlichten Ergebnisse reichen hierbei von 0,854 bis hin zu 0,983 [53, 54]. Dabei haben sich Neuronale Netzwerke weitestgehend als Methode der Wahl etabliert und haben alternative Methoden wie beispielsweise Multi-Atlas-Segmentierung verdrängt. Anhand der zuvor genannten Bandbreite an veröffentlichten Ergebnissen kann man abschätzen, dass unsere Ergebnisse nah an der oberen Grenze des Spektrums liegen. Ein direkter Vergleich der Sørensen–Dice Koeffizienten ist jedoch nur eingeschränkt möglich, da die Ergebnisse nicht den selben Testdatensatz betreffen. So beschrieben Paris et al. in einer der Publikationen mit dem höchsten erreichten Sørensen–Dice Koeffizienten ein deutlich schlechteres Ergebnis bei herausfordernden Datensätzen beispielsweise bei vorliegender Leberzirrhose und ausgeprägtem Aszites. Hier fiel der Sørensen–Dice Koeffizient von 0,98 im Durchschnitt auf 0,93 [54].

Im Vergleich gibt es deutlich weniger Arbeiten, welche eine differenzierte Unterteilung der einzelnen Muskelgruppen vorgenommen haben. Kanavati et al. trainierten ein U-Net für die Unterteilung der Muskulatur auf Höhe LWK3 in drei statt fünf Muskelgruppen. Dabei wurden für die gesamte Bauchwandmuskulatur inklusive des Musculus rectus abdominis ein Sørensen–Dice Koeffizient von $0,94 \pm 0,04$, für den Musculus erector spinae und Musculus quadratus lumborum ein Sørensen–Dice Koeffizient von $0,97 \pm 0,02$ und für

den Musculus psoas ein Sørensen–Dice Koeffizient von $0,95 \pm 0,04$ erreicht. Diese Ergebnisse liegen tendenziell etwas höher als unsere Ergebnisse, soweit vergleichbar. Hier ist zudem zu beachten, dass fast 1156 Datensätze notwendig waren, wobei wir lediglich etwa ein Zehntel der Datensätze benötigten [55].

Gut vergleichbar ist die Arbeit von Burns et al., welche die Segmentierung für die Höhen L1 bis L5 durchführten. Dabei unterteilten sie zudem genau wie in unserem Projekt in fünf Muskelgruppen. Zudem hatten sie mit insgesamt 102 Trainings bzw. Testdatensätzen ähnliche Mengen an Datensätzen zur Verfügung. Für die gesamte SMA erreichten sie mit einem Sørensen–Dice Koeffizient von $0,939 \pm 0,049$ ein vergleichbares Ergebnis. Gemittelt über alle fünf Höhen erreichen sie bei der Segmentierung der Testdatensätze einen Sørensen–Dice Koeffizient von $0,950 \pm 0,029$ für den Musculus erector spinae, $0,901 \pm 0,095$ für den Musculus rectus abdominis, $0,937 \pm 0,033$ für die laterale Bauchwandmuskulatur, $0,924 \pm 0,085$ für den Musculus psoas und $0,819 \pm 0,182$ für den Musculus quadratus lumborum. Somit erreichen wir ein etwas schlechteres Ergebnis für den Musculus quadratus lumborum, ein vergleichbares Ergebnis für Musculus erector spinae, laterale Bauchwandmuskulatur und Musculus psoas sowie ein leicht besseres Ergebnis für den Musculus quadratus lumborum gemittelt über alle Höhen [56].

Zusammenfassend ist es uns gelungen, ein state-of-the-art Deep-Learning-Modell zu trainieren, welches im internationalen Vergleich mit den besten veröffentlichten Modellen mithalten kann. In Zukunft ist geplant, hierauf aufbauend dieses U-Net weiter mit zusätzlichen Trainingsdaten zu verbessern. In Kombination mit einer automatischen Erkennung der LWK3-Höhe könnte Software wie diese in Zukunft dabei helfen, dass die quantitative Evaluation von Sarkopenie Einzug in die klinische Routine hält, um so das klinische Outcome bei verschiedensten Grunderkrankungen im Vorhinein genauer abschätzen zu können.

2.2 Sarcopenia does not predict outcome in patients with CNS lymphoma undergoing systemic therapy

Autoren: Vincenzo Ferraro, Maximilian Thormann, **Mattes Hinnerichs**, Maciej Pech, Denise Wolleschak, Dimitrios Mougiakakos, Andreas Wienke, Alexandra Strobel, Vanja Zeremski, Alexey Surov und Jazan Omari

Wie oben bereits erläutert, ist Sarkopenie ein Faktor, der sich bei verschiedenen Tumorentitäten negativ auf die Prognose der Patienten auswirkt. In dieser Studie analysierten wir daher speziell, wie sich Sarkopenieparameter im CT auf Höhe LWK3 vor Beginn der Therapie auf OS und PFS von Patienten mit primären ZNS-Lymphomen auswirkten.

Untersucht wurde eine Kohorte von 98 Patienten, welche am Uniklinikum Magdeburg zwischen 2013 und 2019 mit systemischer Therapie behandelt wurden. Von diesen wurden alle Patienten eingeschlossen, die vor Beginn der Therapie ein Staging-CT erhalten hatten, in dem der 3. Lendenwirbelkörper mit erfasst wurde. Insgesamt wurden nach diesen Kriterien 72 Patienten in die Studie eingeschlossen.

Auf den entsprechend ausgewählten Schichten wurde mittels der von mir implementierten vollautomatischen Segmentierungs-Software die Skelettmuskulatur markiert. Im Anschluss erfolgte eine manuelle Sichtung und Nachsegmentierung zur Qualitätssicherung. Im Anschluss bestimmte ich mit meiner Software aus den Rohdaten SMA, SMI und SMD. Zudem berechneten wir zusätzlich den Skeletal-Muscle-Gauge (SMG), welcher sich zunehmend in der Forschung etabliert hat und dem Produkt aus SMI und SMD entspricht [57].

Die Ergebnisse der Studie legen nahe, dass SMI, SMA, SMD und SMG keinen signifikanten Effekt auf das Gesamtüberleben und PFS der Patienten hatten. Bemerkenswerterweise lag die mediane PFS bei Patienten mit niedrigem SMI mit 2,5 Monaten deutlich niedriger als in der Gruppe mit normwertigem SMI mit 10 Monaten.

Eine genaue Einordnung unserer Ergebnisse gestaltet sich kompliziert, da bisher nur wenige Studien bereits den Effekt von Sarkopenieparametern in der Subgruppe der primären ZNS-Lymphome untersucht haben. Berücksichtigt man jedoch die Gesamtheit der hämatologischen Erkrankungen, so steht eine Vielzahl von Studien zur Verfügung, die ein heterogenes Bild abgeben. Die Ergebnisse einer vorangegangenen Meta-Analyse demonstrierten auf der einen Seite bereits, dass Sarkopenie einen unabhängigen Prädiktor für das OS von mit Chemotherapie behandelten Patienten mit DLBCL darstellt [45]. Auch das Auftreten von Komplikationen und die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus bei Lymphom-Patienten nach autologer Stammzelltransplantation scheinen durch Sarkopenie gemessen mit dem PMI negativ beeinflusst zu werden [58]. Zudem war eine hohe SMD als Parameter der Muskelqualität bei DLBCL-Patienten mit einem besseren OS vergesellschaftet [59].

Demgegenüber konnte exemplarisch bei Patienten mit Multiplem Myelom kein Einfluss von SMI auf das OS nachgewiesen werden [60]. Auch bei Hodgkin-Lymphomen konnte in einer Multi-Center-Studie kein signifikanter Effekt auf das OS und PFS beobachtet werden [61]. Eine weitere Meta-Analyse, welche den Einfluss von Sarkopenie auf eine Vielzahl von Tumorentitäten anhand der FFM evaluierte, fand ebenfalls keinen signifikanten Einfluss in der Subgruppe mit hämatologischen Erkrankungen [62].

Beschränkt man sich auf die Subgruppe der primären ZNS-Lymphome, wird zumeist die Dicke des Musculus temporalis im MRT als alternativer Sarkopenieparameter analysiert. Furtner et al. und Leone et al. konnten bereits zeigen, dass die Dicke des Musculus temporalis einen signifikanten Einfluss auf OS und PFS hat [63,64]. Zudem zeigte Leone et al., dass der SMI auf Höhe LWK 3 einen signifikanten Effekt auf PFS (HR:4,40; 95% CI: 1,68-11,49; p=0.003) und OS (HR: 3,16; 95% CI: 1,09-9,11; p=0.034) hat [63]. Diese Studie ist somit am ehesten vergleichbar zu unserer Analyse, auch wenn diese mit nur 43 Patienten deutlich kleiner ist. Somit ist unsere Studie unseres Wissens nach die bisher größte Studie in dieser Subgruppe. Es fällt jedoch auf, dass die Ergebnisse sich in gewisser Weise zu widersprechen scheinen, da sich bei uns kein Einfluss auf PFS und OS nachweisen ließ. Einen Erklärungsansatz für die divergierenden Ergebnisse könnten Unterschiede in der Zusammensetzung der Patientenkohorte liefern. So ist unsere Kohorte mit einem Durchschnittsalter von 67,5 Jahren relativ alt gegenüber den zuvor erwähnten Vergleichsstudien von Leone et al. mit 61 Jahren und Furtner et al. mit 62,7 Jahren [63,64]. Zudem erfüllten in unserer Studie mit 48% deutlich mehr Patienten die Kriterien einer Sarkopenie nach SMI, während es bei Leone et al. nur 30,2% waren. Außerdem hatten unsere Patienten eine deutlich schlechtere Überlebensrate von nur 34,1% gegenüber 57% bei Leone et al..

Insbesondere letzteres könnte dafür sorgen, dass die Patienten beispielsweise aufgrund ihrer aggressiveren oder bei Diagnose fortgeschritteneren Grunderkrankung zu kurz überleben, als dass der Sarkopenie-Effekt signifikant zum Tragen kommt. Dieser Effekt wurde bereits bei Patienten mit Brustkrebs als auch bei Tumoren des Magens und gastroösophagealen Übergangs beobachtet [49,65]. Zudem sind die Ergebnisse auch nur eingeschränkt vergleichbar, da unterschiedliche Grenzwerte für die Definition der Sarkopenie zum Einsatz kamen. So nutzen Leone et al. die Grenzwerte nach Martin et al., während wir die nach internationalem Konsensus akzeptierten Grenzwerte nach Prado et al. verwendeten [66–68]. Wir entschieden uns speziell gegen die ebenfalls sehr gebräuchlichen Grenzwerte von Martin et al., da diese nicht stetig definiert sind, sondern für Männer, in Abhängigkeit davon, ob sie einen BMI größer oder kleiner als 25 kg/m² aufweisen, andere Grenzwerte gelten [66,69]. Hier ist auch zu berücksichtigen, dass der SMI definitionsgemäß bereits mit dem Quadrat der Körperhöhe normalisiert worden ist und unserer Ansicht nach keiner 2. Normalisierung mit dem BMI bedarf.

Im Weiteren ist anzumerken, dass unsere Studie mit nur 72 Patienten recht klein dimensioniert war und alle Patienten am selben Zentrum behandelt wurden. Zudem wurden in der Auswertung bekannte prognostische Parameter wie die Beteiligung der tiefen Hirnabschnitte nicht berücksichtigt. Andere Faktoren wie Geschlecht und Alter wurden jedoch in der multivariaten Analyse berücksichtigt, wobei speziell das Alter einen bekannten Prognosefaktor darstellt [70, 72].

Zusammenfassend kann man sagen, dass die Messung der Skelettmuskulatur auf Höhe LWK3 einen sehr gut validierten prognostischen Faktor bei der Evaluation von Sarkopenie darstellt, welcher jedoch bisher bei primären ZNS-Lymphomen kaum untersucht wurde. Auch wenn sich in unserem Fall keine signifikanten Einflüsse zeigten, sollten die Ergebnisse in weiteren Studien im Multi-Center-Design und mit größerem Patientenkollektiv validiert werden. Auch sei nicht zu vergessen, dass im CT nur die Muskelmasse und in gewissem Maß die Muskelqualität als Teilaspekte der Sarkopenie quantifiziert werden können. Eine Ergänzung der Ergebnisse mit klinischen Tests zur Quantifizierung von Muskelkraft und physischer Leistungsfähigkeit könnten helfen, Sarkopenie in ihrem vollen Umfang abzubilden.

2.3 Prognostic Impact of Quality and Distribution of Adipose Tissue in Patients with Primary Central Nervous System Lymphoma

Autoren: **Mattes Hinnerichs**, Vincenzo Ferraro, Vanja Zeremski, Dimitrios Mougiakakos, Jazan Omari, Maciej Pech, Andreas Wienke, Sylvia Saalfeld, Alexandra Strobel, Hans Jonas Meyer, Alexey Surov und Denise Wolleschak

Neben den Eigenschaften der Muskulatur spielt wie bereits oben beschrieben auch die Fettverteilung eine prognostische Rolle in multiplen Tumorentitäten und speziell auch bei hämatologischen Erkrankungen.

In dieser Studie wurden die selben 72 CT-Bilddatensätze auf Höhe LWK3 von Patienten mit primären ZNS-Lymphomen analysiert, die bereits in der zuvor aufgeführten Publikation verwendet wurden.

Auf den entsprechend ausgewählten Schichten wurde mittels der von mir implementierten vollautomatischen Segmentierungs-Software SAT, IMAT und VAT markiert. Im Anschluss führte ich eine manuelle Sichtung und Nachsegmentierung aller Datensätze zur Qualitätssicherung durch.

Aus den Messwerten bestimmte meine Software zunächst VAT, SAT und IMAT sowie VAT-Dichte, SAT-Dichte und IMAT-Dichte. Total-adipose-Tissue (TAT) wurde aus der Summe von VAT, SAT und IMAT sowie die Visceral-subcutaneous-Ratio (VSR) aus dem Verhältnis von VAT und SAT berechnet. Zudem berechneten wir die mit dem Quadrat der Körpergröße normalisierten Werte Visceral-adipose-Tissue-Index (VATI), Subcutaneous-adipose-Tissue-Index (SATI), Intermuscular-adipose-Tissue-Index (IMATI) und Total-adipose-Tissue-Index (TATI).

In der statistischen Analyse erreichte keiner der Parameter statistische Signifikanz für die Vorhersage von OS und PFS. Entsprechend ist anzunehmen, dass speziell bei primären ZNS-Lymphomen unter Systemtherapie kein Zusammenhang bezüglich OS und PFS besteht.

Im Gegensatz zur Muskulatur wurde die Fettverteilung auf Höhe LWK 3 und ihre Rolle bei Patienten mit primären ZNS-Lymphomen unseres Wissens nach bisher nicht untersucht. Bezogen auf die Gesamtheit der hämatologischen Erkrankungen konnte in Meta-Analysen gezeigt werden, dass Adipositas mit geringer viszeraler Fettkomponente einen negativen Einfluss auf Sterblichkeit und Krankheitsprogress hat. So hatten Patienten mit hämatologischer Erkrankung und dieser Fettverteilung eine etwa doppelt so hohe Mortalität im Vergleich zu adipösen Menschen mit normwertiger viszeraler Komponente. Zudem scheint wenig subkutanes Fett ebenfalls das Sterberisiko um nahezu Faktor 3 zu erhöhen [46]. Bezogen auf die Subgruppe der DLBCL-Patienten, welche Immunchemotherapie behandelt

wurden, konnte jedoch gezeigt werden, dass Patienten mit einem VAT-zu-TAT-Verhältnis im oberen Drittel der Kohorte ein signifikant schlechteres OS und PFS hatten [71]. In einer anderen Studie, die Patienten mit Multiplen Myelomen untersuchte, gingen SATI-Werte kleiner als der Median mit einem schlechten OS einher, während VAT keinen signifikanten Effekt hatte [60]. Es ist also anzunehmen, dass der Zusammenhang von Körperzusammensetzung und Prognose von der speziellen hämatologischen Grunderkrankung abhängig ist und die einzelnen Krankheitsbilder individuell betrachtet werden sollten.

Speziell für primäre ZNS-Lymphome legen unsere Ergebnisse nahe, dass kein Einfluss besteht. Ein möglicher Erklärungsansatz für die unterschiedlichen Ergebnisse könnten die deutlich abweichenden Therapieschemata von extra- und intrakraniellen hämatologischen Erkrankungen sein. Zudem ist anzumerken, dass sich die Therapieschemata auch innerhalb unserer Kohorte inhomogen darstellten, was das Bild in der klinischen Routine widerspiegelt.

Entsprechend sollte in der klinischen Routine auf etablierte prognostische Faktoren wie Alter, Eastern Cooperative Oncology Groupperformance status (ECOG PS), Lactatdehydrogenase im Serum, Proteinkonzentration im Liquor und Beteiligung der tiefen Hirnabschnitte zurückgegriffen werden [72, 73]. Weitere auf Subgruppen fokussierte Studien könnten dazu beitragen, genauer herauszuarbeiten, welche hämatologischen Patienten speziell von einer Analyse der Fettverteilung in der klinischen Routine profitieren könnten.

3 Zusammenfassung

Sarkopenie und Körperfettverteilung kristallisieren sich zunehmend als prognostische Faktoren bei verschiedensten Tumorentitäten heraus. Sie scheinen sowohl teils Einfluss auf das Gesamtüberleben der Patienten zu haben, als auch postoperative Komplikationen und toxische Effekte der Systemtherapie vorhersagen zu können. Speziell hat sich die Analyse im CT auf Höhe LWK3 als ein weitverbreiteter Standard etabliert.

Das erste große Ziel dieser Arbeit war es, diese Auswertung zu automatisieren, um Analysen an großen Kohorten und den Einzug in die klinische Routine möglich zu machen. Für die Umsetzung der vollautomatischen Segmentierung trainierten wir anhand von 130 von mir handsegmentierten CT-Studien ein Deep-Learning-Modell mit U-Net-Architektur, welches in der Lage ist, die Muskelfläche auf Höhe LWK3 vollautomatisch zu segmentieren. Zudem sind unsere Modelle fähig, den Musculus rectus abdominis, die weitere Bauchwandmuskulatur (Musculus obliquus externus abdominis, Musculus obliquus internus abdominis, musculus transversus abdominis), den Musculus psoas, den Musculus quadratus lumborum und den Musculus erector gesondert zu segmentieren. Im Gegensatz zu bereits existierenden Publikationen haben wir unsere Modelle so konzeptioniert, dass sie in der Lage sind, dreidimensionale Zusatzinformationen von drei aufeinander folgenden Schichten zu berücksichtigen, um eine möglichst akkurate Segmentierung zu erreichen. Im internationalen Vergleich können die Ergebnisse unseres Neuronalen Netzwerks, soweit vergleichbar, mit den besten veröffentlichten künstlichen Intelligenzen mithalten.

Im zweiten Teil der Arbeit analysierten wir die Körperzusammensetzung bezogen auf Muskulatureigenschaften und Körperfettverteilung auf Höhe LWK3 anhand von 74 Patienten, welche zwischen 2013 und 2019 am Uniklinikum Magdeburg mit primärem ZNS-Lymphomen eine Systemtherapie erhielten. Für die Analyse nutzten wir eine von mir entwickelte Software, welche mittels Deep Learning die Segmentierungen vollautomatisch durchführte. Zur Qualitätskontrolle wurden im Anschluss die Ergebnisse manuell durch mich mit der angesprochenen Software nachsegmentiert. In der statistischen Analyse erreichte keiner der Parameter statistische Signifikanz für die Vorhersage von OS und PFS. Entsprechend ist anzunehmen, dass speziell bei primären ZNS-Lymphomen unter Systemtherapie kein Zusammenhang von der Körperzusammensetzung auf OS und PFS besteht. Bemerkenswerterweise lag die mediane PFS bei Patienten mit niedrigem SMI mit 2,5 Monaten deutlich niedriger als in der Gruppe mit normwertigem SMI mit 10 Monaten.

Die von uns durchgeführten Studien sind die unseres Wissens nach bisher größten Studien, die speziell die Muskelfläche und Körperfettverteilung auf Höhe LWK3 bei Patienten mit primärem ZNS-Lymphomen analysiert haben. Die Ergebnisse stehen im Gegensatz zu vergleichbaren Studien, die einen signifikanten Effekt von Sarkopenieparametern im MRT und CT auf das PFS und OS bei Patienten mit primärem ZNS-Lymphomen beobachten konnten. Zu den wichtigsten Schwächen der Studien gehört ihr retrospektives Single-Center-Design sowie die noch relativ kleine Fallzahl. Zudem fiel gegenüber den Vergleichsstudien auf, dass die von uns analysierte Studienkohorte relativ alt war und eine wesentlich schlechtere Gesamtprognose aufwies. Dies könnte ein wichtiger Ansatzpunkt sein, um die Diskrepanz der Ergebnisse zu erklären, da unser Patientenkollektiv eventuell zu kurze Überlebenszeiten hatte, als dass sich sarkopenieinduzierte Effekte manifestieren konnten. Für die genaue Bewertung des Sachverhalts und um die aufgetreten Widersprüche abschließend klären zu können, sind daher größere Studien im Multi-Center Design notwendig.

4 Literaturverzeichnis

- [1] DENT, Elsa ; MORLEY, J. E. ; CRUZ-JENTOFT, A. J. ; ARAI, H. ; KRITCHEVSKY, S. B. ; GURALNIK, J. ; BAUER, J. M. ; PAHOR, M. ; CLARK, B. C. ; CESARI, M. ; RUIZ, J. ; SIEBER, C. C. ; AUBERTIN-LEHEUDRE, M. ; WATERS, D. L. ; VISVANATHAN, R. ; LANDI, F. ; VILLAREAL, D. T. ; FIELDING, R. ; WON, C. W. ; THEOU, O. ; MARTIN, F. C. ; DONG, B. ; WOO, J. ; FLICKER, L. ; FERRUCCI, L. ; MERCHANT, R. A. ; CAO, L. ; CEDERHOLM, T. ; RIBEIRO, S. M. L. ; RODRÍGUEZ-MAÑAS, L. ; ANKER, S. D. ; LUNDY, J. ; GUTIÉRREZ ROBLEDO, L. M. ; BAUTMANS, I. ; APRAHAMIAN, I. ; SCHOLS, J. M. G. A. ; IZQUIERDO, M. ; VELLAS, B.: International Clinical Practice Guidelines for Sarcopenia (ICFSR): Screening, Diagnosis and Management. In: *The journal of nutrition, health & aging* 22 (2018), Nr. 10, S. 1148–1161. <http://dx.doi.org/10.1007/s12603-018-1139-9>. – DOI 10.1007/s12603-018-1139-9. – ISSN 1279–7707
- [2] CRUZ-JENTOFT, Alfonso J. ; BAHAT, Gülistan ; BAUER, Jürgen ; BOIRIE, Yves ; BRUYÈRE, Olivier ; CEDERHOLM, Tommy ; COOPER, Cyrus ; LANDI, Francesco ; ROLLAND, Yves ; SAYER, Avan A. ; SCHNEIDER, Stéphane M. ; SIEBER, Cornel C. ; TOPINKOVA, Eva ; VANDEWOUDE, Maurits ; VISSER, Marjolein ; ZAMBONI, Mauro ; BAUTMANS, Ivan ; BAEYENS, Jean-Pierre ; CESARI, Matteo ; CHERUBINI, Antonio ; KANIS, John ; MAGGIO, Marcello ; MARTIN, Finbarr ; MICHEL, Jean-Pierre ; PITKALA, Kaisu ; REGINSTER, Jean-Yves ; RIZZOLI, René ; SÁNCHEZ-RODRÍGUEZ, Dolores ; SCHOLS, Jos: Sarcopenia: Revised European consensus on definition and diagnosis. In: *Age and Ageing* 48 (2019), Nr. 1, S. 16–31. <http://dx.doi.org/10.1093/ageing/afy169>. – DOI 10.1093/ageing/afy169. – ISSN 0002–0729
- [3] KERR, A. ; SYDDALL, H. E. ; COOPER, C. ; TURNER, G. F. ; BRIGGS, R. S. ; SAYER, A. A.: Does admission grip strength predict length of stay in hospitalised older patients? In: *Age and Ageing* 35 (2006), Nr. 1, S. 82–84. <http://dx.doi.org/10.1093/ageing/afj010>. – DOI 10.1093/ageing/afj010. – ISSN 0002–0729
- [4] GUERRA, R. S. ; AMARAL, T. F. ; SOUSA, A. S. ; PICHEL, F. ; RESTIVO, M. T. ; FERREIRA, S. ; FONSECA, I.: Handgrip strength measurement as a predictor of hospitalization costs. In: *European Journal of Clinical Nutrition* 69 (2015), Nr. 2, S. 187–192. <http://dx.doi.org/10.1038/ejcn.2014.242>. – DOI 10.1038/ejcn.2014.242. – ISSN 0954–3007

- [5] ROBERTS, H. C. ; SYDDALL, H. E. ; COOPER, C. ; AIHIE SAYER, A.: Is grip strength associated with length of stay in hospitalised older patients admitted for rehabilitation? Findings from the Southampton grip strength study. In: *Age and Ageing* 41 (2012), Nr. 5, S. 641–646. <http://dx.doi.org/10.1093/ageing/afs089>. – DOI 10.1093/ageing/afs089. – ISSN 0002–0729
- [6] LEONG, D. P. ; TEO, K. K. ; RANGARAJAN, S. ; LOPEZ-JARAMILLO, P. ; AVEZUM, A. ; ORLANDINI, A. ; SERON, P. ; AHMED, S. H. ; ROSENGREN, A. ; KELISHADI, R. ; RAHMAN, O. ; SWAMINATHAN, S. ; IQBAL, R. ; GUPTA, R. ; LEAR, S. A. ; OGUZ, A. ; YUSOFF, K. ; ZATONSKA, K. ; CHIFAMBA, J. ; IGUMBOR, E. ; MOHAN, V. ; ANJANA, R. M. ; GU, H. ; LI, W. ; YUSUF, S.: Prognostic value of grip strength: Findings from the Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study. In: *Lancet (London, England)* 386 (2015), Nr. 9990. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)62000-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62000-6). – DOI 10.1016/S0140-6736(14)62000-6
- [7] ROBERTS, Helen C. ; DENISON, Hayley J. ; MARTIN, Helen J. ; PATEL, Harnish P. ; SYDDALL, Holly ; COOPER, Cyrus ; SAYER, Avan A.: A review of the measurement of grip strength in clinical and epidemiological studies: Towards a standardised approach. In: *Age and Ageing* 40 (2011), Nr. 4, S. 423–429. <http://dx.doi.org/10.1093/ageing/afr051>. – DOI 10.1093/ageing/afr051. – ISSN 0002–0729
- [8] BEAUDART, Charlotte ; MCCLOSKEY, Eugène ; BRUYÈRE, Olivier ; CESARI, Matteo ; ROLLAND, Yves ; RIZZOLI, René ; ARAUJO DE CARVALHO, Islène ; AMUTHAVALLI THIYAGARAJAN, Jotheeswaran ; BAUTMANS, Ivan ; BERTIÈRE, Marie-Claude ; BRANDI, Maria L. ; AL-DAGHRI, Nasser M. ; BURLET, Nansa ; CAVALIER, Etienne ; CERRETA, Francesca ; CHERUBINI, Antonio ; FIELDING, Roger ; GIÉLEN, Evelien ; LANDI, Francesco ; PETERMANS, Jean ; REGINSTER, Jean-Yves ; VISSER, Marjolein ; KANIS, John ; COOPER, Cyrus: Sarcopenia in daily practice: Assessment and management. In: *BMC Geriatrics* 16 (2016), Nr. 1, S. 990S. <http://dx.doi.org/10.1186/s12877-016-0349-4>. – DOI 10.1186/s12877-016-0349-4. – ISSN 1471–2318
- [9] STEIBER, Nadia ; KIECHL, Stefan: Strong or Weak Handgrip? Normative Reference Values for the German Population across the Life Course Stratified by Sex, Age, and Body Height. In: *PLOS ONE* 11 (2016), Nr. 10, S. e0163917. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0163917>. – DOI 10.1371/journal.pone.0163917. – ISSN 1932–6203
- [10] BEAUDART, Charlotte ; ROLLAND, Yves ; CRUZ-JENTOFT, Alfonso J. ; BAUER, Jürgen M. ; SIEBER, Cornel ; COOPER, Cyrus ; AL-DAGHRI, Nasser ; ARAUJO DE CARVALHO, Islene ; BAUTMANS, Ivan ; BERNABEI, Roberto ; BRUYÈRE, Olivier ; CESARI, Matteo ; CHERUBINI, Antonio ; DAWSON-HUGHES, Bess ; KANIS, John A. ;

- KAUFMAN, Jean-Marc ; LANDI, Francesco ; MAGGI, Stefania ; MCCLOSKEY, Eugene ; PETERMANS, Jean ; RODRIGUEZ MAÑAS, Leocadio ; REGINSTER, Jean-Yves ; ROLLER-WIRNSBERGER, Regina ; SCHAAP, Laura A. ; UEBELHART, Daniel ; RIZZOLI, René ; FIELDING, Roger A.: Assessment of Muscle Function and Physical Performance in Daily Clinical Practice. In: *Calcified Tissue International* 105 (2019), Nr. 1, S. 1–14. <http://dx.doi.org/10.1007/s00223-019-00545-w>. – DOI 10.1007/s00223-019-00545-w
- [11] BRUYÈRE, O. ; BEAUDART, C. ; REGINSTER, J.-Y. ; BUCKINX, F. ; SCHOENE, D. ; HIRANI, V. ; COOPER, C. ; KANIS, J. A. ; RIZZOLI, R. ; MCCLOSKEY, E. ; CEDERHOLM, T. ; CRUZ-JENTOFT, A. ; FREIBERGER, E.: Assessment of muscle mass, muscle strength and physical performance in clinical practice: An international survey. In: *European Geriatric Medicine* 7 (2016), Nr. 3, S. 243–246. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eurger.2015.12.009>. – DOI 10.1016/j.eurger.2015.12.009. – ISSN 18787649
- [12] VAN ABELLAN KAN, Gabor ; ROLLAND, Y. ; ANDRIEU, S. ; BAUER, J. ; BEAUCHET, O. ; BONNEFOY, M. ; CESARI, M. ; DONINI, L. M. ; GILLETTE-GUYONNET, S. ; INZITARI, M. ; NOURHASHEMI, F. ; ONDER, G. ; RITZ, P. ; SALVA, A. ; VISSER, M. ; VELLAS, B.: Gait speed at usual pace as a predictor of adverse outcomes in community-dwelling older people an International Academy on Nutrition and Aging (IANA) Task Force. In: *The journal of nutrition, health & aging* 13 (2009), Nr. 10, S. 881–889. <http://dx.doi.org/10.1007/s12603-009-0246-z>. – DOI 10.1007/s12603-009-0246-z. – ISSN 1279-7707
- [13] PEEL, Nancye M. ; KUYS, Suzanne S. ; KLEIN, Kerenaftali: Gait Speed as a Measure in Geriatric Assessment in Clinical Settings: A Systematic Review. In: *The Journals of Gerontology: Series A* 68 (2013), Nr. 1, S. 39–46. <http://dx.doi.org/10.1093/gerona/gls174>. – DOI 10.1093/gerona/gls174
- [14] STUDENSKI, Stephanie: Gait Speed and Survival in Older Adults. In: *JAMA* 305 (2011), Nr. 1, S. 50. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2010.1923>. – DOI 10.1001/jama.2010.1923. – ISSN 0098-7484
- [15] GURALNIK, J. M. ; FERRUCCI, L. ; PIEPER, C. F. ; LEVEILLE, S. G. ; MARKIDES, K. S. ; OSTIR, G. V. ; STUDENSKI, S. ; BERKMAN, L. F. ; WALLACE, R. B.: Lower Extremity Function and Subsequent Disability: Consistency Across Studies, Predictive Models, and Value of Gait Speed Alone Compared With the Short Physical Performance Battery. In: *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences* 55 (2000), Nr. 4, S. M221–M231. <http://dx.doi.org/10.1093/gerona/55.4.M221>. – DOI 10.1093/gerona/55.4.M221. – ISSN 1079-5006

- [16] PAVASINI, Rita ; GURALNIK, Jack ; BROWN, Justin C. ; DI BARI, Mauro ; CESARI, Matteo ; LANDI, Francesco ; VAES, Bert ; LEGRAND, Delphine ; VERGHESE, Joe ; WANG, Cuiling ; STENHOLM, Sari ; FERRUCCI, Luigi ; LAI, Jennifer C. ; BARTES, Anna A. ; ESPAULELLA, Joan ; FERRER, Montserrat ; LIM, Jae-Young ; ENSRUD, Kristine E. ; CAWTHON, Peggy ; TURUSHEVA, Anna ; FROLOVA, Elena ; ROLLAND, Yves ; LAUWERS, Valerie ; CORSONELLO, Andrea ; KIRK, Gregory D. ; FERRARI, Roberto ; VOLPATO, Stefano ; CAMPO, Gianluca: Short Physical Performance Battery and all-cause mortality: Systematic review and meta-analysis. In: *BMC Medicine* 14 (2016), Nr. 1, S. M146. <http://dx.doi.org/10.1186/s12916-016-0763-7>. – DOI 10.1186/s12916-016-0763-7. – ISSN 1741-7015
- [17] KIM, Kyoung M. ; JANG, Hak C. ; LIM, Soo: Differences among skeletal muscle mass indices derived from height-, weight-, and body mass index-adjusted models in assessing sarcopenia. In: *The Korean Journal of Internal Medicine* 31 (2016), Nr. 4, S. 643–650. <http://dx.doi.org/10.3904/kjim.2016.015>. – DOI 10.3904/kjim.2016.015. – ISSN 1226-3303
- [18] JANSSEN, I. ; HEYMSFIELD, S. B. ; WANG, Z. M. ; ROSS, R.: Skeletal muscle mass and distribution in 468 men and women aged 18-88 yr. In: *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)* 89 (2000), Nr. 1, S. 81–88. <http://dx.doi.org/10.1152/jappl.2000.89.1.81>. – DOI 10.1152/jappl.2000.89.1.81. – ISSN 8750-7587
- [19] ERLANDSON, M. C. ; LORBERGS, A. L. ; MATHUR, S. ; CHEUNG, A. M.: Muscle analysis using pQCT, DXA and MRI. In: *European Journal of Radiology* 85 (2016), Nr. 8, S. 1505–1511. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2016.03.001>. – DOI 10.1016/j.ejrad.2016.03.001
- [20] HULL, Holly ; HE, Qing ; THORNTON, John ; JAVED, Fahad ; ALLEN, Lynn ; WANG, Jack ; PIERSON, Richard N. ; GALLAGHER, Dymrna: iDXA, Prodigy, and DPXL Dual-Energy X-ray Absorptiometry Whole-Body Scans: A Cross-Calibration Study. In: *Journal of Clinical Densitometry* 12 (2009), Nr. 1, S. 95–102. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jocd.2008.09.004>. – DOI 10.1016/j.jocd.2008.09.004. – ISSN 10946950
- [21] BUCKINX, Fanny ; LANDI, Francesco ; CESARI, Matteo ; FIELDING, Roger A. ; VISSER, Marjolein ; ENGELKE, Klaus ; MAGGI, Stefania ; DENNISON, Elaine ; AL-DAGHRI, Nasser M. ; ALLEPAERTS, Sophie ; BAUER, Jurgen ; BAUTMANS, Ivan ; BRANDI, Maria L. ; BRUYÈRE, Olivier ; CEDERHOLM, Tommy ; CERRETA, Francesca ; CHERUBINI, Antonio ; COOPER, Cyrus ; CRUZ-JENTOFT, Alphonso ; MCCLOSKEY, Eugene ; DAWSON-HUGHES, Bess ; KAUFMAN, Jean-Marc ; LASLOP, Andrea ; PETERMANS, Jean ; REGINSTER, Jean-Yves ; RIZZOLI, René ; ROBINSON, Sian ; ROLLAND, Yves ; RUEDA, Ricardo ; VELLAS, Bruno ; KANIS, John A.: Pitfalls in the measurement of

- muscle mass: A need for a reference standard. In: *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle* 9 (2018), Nr. 2, S. 269–278. <http://dx.doi.org/10.1002/jcsm.12268>. – DOI 10.1002/jcsm.12268. – ISSN 21905991
- [22] JANSSEN, Ian ; HEYMSFIELD, Steven B. ; BAUMGARTNER, Richard N. ; ROSS, Robert: Estimation of skeletal muscle mass by bioelectrical impedance analysis. In: *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)* 89 (2000), Nr. 2, S. 465–471. <http://dx.doi.org/10.1152/jappl.2000.89.2.465>. – DOI 10.1152/jappl.2000.89.2.465. – ISSN 8750–7587
- [23] YU, Solomon ; POWELL, Alice ; KHOW, Kareeann ; VISVANATHAN, Renuka: The Performance of Five Bioelectrical Impedance Analysis Prediction Equations against Dual X-ray Absorptiometry in Estimating Appendicular Skeletal Muscle Mass in an Adult Australian Population. In: *Nutrients* 8 (2016), Nr. 4, S. 189. <http://dx.doi.org/10.3390/nu8040189>. – DOI 10.3390/nu8040189. – ISSN 2072–6643
- [24] HUGHES, V. A. ; FRONTERA, W. R. ; WOOD, M. ; EVANS, W. J. ; DALLAL, G. E. ; ROUBENOFF, R. ; SINGH, M. A. F.: Longitudinal Muscle Strength Changes in Older Adults: Influence of Muscle Mass, Physical Activity, and Health. In: *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences* 56 (2001), Nr. 5, S. B209–B217. <http://dx.doi.org/10.1093/gerona/56.5.B209>. – DOI 10.1093/gerona/56.5.B209. – ISSN 1079–5006
- [25] GOODPASTER, B. H. ; PARK, S. W. ; HARRIS, T. B. ; KRITCHEVSKY, S. B. ; NEVITT, M. ; SCHWARTZ, A. V. ; SIMONSICK, E. M. ; TYLAVSKY, F. A. ; VISSER, M. ; NEWMAN, A. B.: The Loss of Skeletal Muscle Strength, Mass, and Quality in Older Adults: The Health, Aging and Body Composition Study. In: *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences* 61 (2006), Nr. 10, S. 1059–1064. <http://dx.doi.org/10.1093/gerona/61.10.1059>. – DOI 10.1093/gerona/61.10.1059. – ISSN 1079–5006
- [26] GOODPASTER, Bret H. ; CARLSON, Catherine L. ; VISSER, Marjolein ; KELLEY, David E. ; SCHERZINGER, Ann ; HARRIS, Tamara B. ; STAMM, Elizabeth ; NEWMAN, Anne B.: Attenuation of skeletal muscle and strength in the elderly: The Health ABC Study. In: *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)* 90 (2001), Nr. 6, S. 2157–2165. <http://dx.doi.org/10.1152/jappl.2001.90.6.2157>. – DOI 10.1152/jappl.2001.90.6.2157. – ISSN 8750–7587
- [27] COEN, Paul M. ; JUBRIAS, Sharon A. ; DISTEFANO, Giovanna ; AMATI, Francesca ; MACKEY, Dawn C. ; GLYNN, Nancy W. ; MANINI, Todd M. ; WOHLGEMUTH, Stephanie E. ; LEEUWENBURGH, Christiaan ; CUMMINGS, Steven R. ; NEWMAN, Anne B. ; FERRUCCI, Luigi ; TOLEDO, Frederico G. S. ; SHANKLAND, Eric ; CONLEY,

- Kevin E. ; GOODPASTER, Bret H.: Skeletal Muscle Mitochondrial Energetics Are Associated With Maximal Aerobic Capacity and Walking Speed in Older Adults. In: *The Journals of Gerontology: Series A* 68 (2013), Nr. 4, S. 447–455. <http://dx.doi.org/10.1093/gerona/gls196>. – DOI 10.1093/gerona/gls196
- [28] TICINESI, A. ; MESCHI, T. ; NARICI, M. V. ; LAURETANI, F. ; MAGGIO, M.: Muscle Ultrasound and Sarcopenia in Older Individuals: A Clinical Perspective. In: *Journal of the American Medical Directors Association* 18 (2017), Nr. 4. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jamda.2016.11.013>. – DOI 10.1016/j.jamda.2016.11.013. – ISSN 1538–9375
- [29] GOODPASTER, Bret H. ; KELLEY, David E. ; THAETE, F. L. ; HE, Jing ; ROSS, Robert: Skeletal muscle attenuation determined by computed tomography is associated with skeletal muscle lipid content. In: *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)* 89 (2000), Nr. 1, S. 104–110. <http://dx.doi.org/10.1152/jappl.2000.89.1.104>. – DOI 10.1152/jappl.2000.89.1.104. – ISSN 8750–7587
- [30] VISSER, M. ; KRITCHEVSKY, S. B. ; GOODPASTER, B. H. ; NEWMAN, A. B. ; NEVITT, M. ; STAMM, E. ; HARRIS, T. B.: Leg muscle mass and composition in relation to lower extremity performance in men and women aged 70 to 79: The health, aging and body composition study. In: *Journal of the American Geriatrics Society* 50 (2002), Nr. 5. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1532-5415.2002.50217.x>. – DOI 10.1046/j.1532-5415.2002.50217.x. – ISSN 0002–8614
- [31] BRENNER, David J. ; HALL, Eric J.: Computed tomography—an increasing source of radiation exposure. In: *The New England journal of medicine* 357 (2007), Nr. 22, S. 2277–2284. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra072149>. – DOI 10.1056/NEJMra072149
- [32] POLA, Andrea ; CORBELLA, Daniela ; RIGHINI, Andrea ; TORRESIN, Alberto ; COLOMBO, Paola E. ; VISMARA, Luigi ; TROMBETTA, Luca ; MADDALO, Michele ; INTROINI, Maria V. ; TINELLI, Daniela ; STROHMENGER, Laura ; GARATTINI, Giovanna ; MUNARI, Angelica ; TRIULZI, Fabio: Computed tomography use in a large Italian region: Trend analysis 2004-2014 of emergency and outpatient CT examinations in children and adults. In: *European Radiology* 28 (2018), Nr. 6, S. 2308–2318. <http://dx.doi.org/10.1007/s00330-017-5225-x>. – DOI 10.1007/s00330-017-5225-x. – ISSN 0938–7994
- [33] OECD (Hrsg.): *Health care use: Computed tomography (CT) exams*. <http://dx.doi.org/10.1787/3c994537-en>. Version: 02.03.2022, 2017
- [34] LENCHIK, Leon ; BOUTIN, Robert: Sarcopenia: Beyond Muscle Atrophy and into the New Frontiers of Opportunistic Imaging, Precision Medicine, and Machine Learning.

- In: *Seminars in Musculoskeletal Radiology* 22 (2018), Nr. 03, S. 307–322. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0038-1641573>. – DOI 10.1055/s-0038-1641573. – ISSN 1089–7860
- [35] LENCHIK, Leon ; LENOIR, Kristin M. ; TAN, Josh ; BOUTIN, Robert D. ; CALLAHAN, Kathryn E. ; KRITCHEVSKY, Stephen B. ; WELLS, Brian J.: Opportunistic Measurement of Skeletal Muscle Size and Muscle Attenuation on Computed Tomography Predicts 1-Year Mortality in Medicare Patients. In: *The Journals of Gerontology: Series A* 74 (2019), Nr. 7, S. 1063–1069. <http://dx.doi.org/10.1093/gerona/gly183>. – DOI 10.1093/gerona/gly183
- [36] MOURTZAKIS, Marina ; PRADO, Carla M. ; LIEFFERS, Jessica R. ; REIMAN, Tony ; MCCARGAR, Linda J. ; BARACOS, Vickie E.: A practical and precise approach to quantification of body composition in cancer patients using computed tomography images acquired during routine care. In: *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism* 33 (2008), Nr. 5, S. 997–1006. <http://dx.doi.org/10.1139/H08-075>. – DOI 10.1139/H08-075. – ISSN 1715–5312
- [37] BAGGERMAN, Michelle R. ; VAN DIJK, David P. ; WINKENS, Bjorn ; SCHNABEL, Ronny M. ; VAN GASSEL, Rob J. ; BOL, Martine E. ; BAKERS, Frans C. ; OLDE DAMINK, Steven W. ; VAN DE POLL, Marcel C.: Edema in critically ill patients leads to overestimation of skeletal muscle mass measurements using computed tomography scans. In: *Nutrition* 89 (2021), S. 111238. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2021.111238>. – DOI 10.1016/j.nut.2021.111238. – ISSN 08999007
- [38] EUROPÄISCHES PARLAMENT: *Was ist künstliche Intelligenz und wie wird sie genutzt?* <https://www.europarl.europa.eu/news/de/headlines/society/20200827ST085804/was-ist-kunstliche-intelligenz-und-wie-wird-sie-genutzt>.
Version: 3.3.2022
- [39] ROSENBLATT, F.: The perceptron: A probabilistic model for information storage and organization in the brain. In: *Psychological Review* 65 (1958), Nr. 6, S. 386–408. <http://dx.doi.org/10.1037/h0042519>. – DOI 10.1037/h0042519. – ISSN 1939–1471
- [40] RONNEBERGER, Olaf ; FISCHER, Philipp ; BROX, Thomas: *U-Net: Convolutional Networks for Biomedical Image Segmentation*
- [41] NITISH SRIVASTAVA ; GEOFFREY HINTON ; ALEX KRIZHEVSKY ; ILYA SUTSKEVER ; RUSLAN SALAKHUTDINOV: Dropout: A Simple Way to Prevent Neural Networks from Overfitting. In: *Journal of Machine Learning Research* 15 (2014), Nr. 1, 1929–1958. https://www.researchgate.net/publication/286794765_Dropout_

- A_Simple_Way_to_Prevent_Neural_Networks_from_Overfitting. – ISSN 1532–4435
- [42] JIN, Yuchen ; ZHOU, Tianyi ; ZHAO, Liangyu ; ZHU, Yibo ; GUO, Chuanxiong ; CANINI, Marco ; KRISHNAMURTHY, Arvind: *AutoLRS: Automatic Learning-Rate Schedule by Bayesian Optimization on the Fly*
- [43] KAMARAJAH, Sivesh K. ; BUNDRED, James ; TAN, Benjamin H. L.: Body composition assessment and sarcopenia in patients with gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. In: *Gastric Cancer* 22 (2019), Nr. 1, S. 10–22. <http://dx.doi.org/10.1007/s10120-018-0882-2>. – DOI 10.1007/s10120-018-0882-2. – ISSN 1436-3291
- [44] RINNINELLA, Emanuele ; CINTONI, Marco ; RAOUL, Pauline ; POZZO, Carmelo ; STRIPPOLI, Antonia ; BRIA, Emilio ; TORTORA, Giampaolo ; GASBARRINI, Antonio ; MELE, Maria C.: Muscle mass, assessed at diagnosis by L3-CT scan as a prognostic marker of clinical outcomes in patients with gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. In: *Clinical Nutrition* 39 (2020), Nr. 7, S. 2045–2054. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2019.10.021>. – DOI 10.1016/j.clnu.2019.10.021. – ISSN 02615614
- [45] SUROV, Alexey ; WIENKE, Andreas: Sarcopenia predicts overall survival in patients with malignant hematological diseases: A meta-analysis. In: *Clinical Nutrition* 40 (2021), Nr. 3, S. 1155–1160. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2020.07.023>. – DOI 10.1016/j.clnu.2020.07.023. – ISSN 02615614
- [46] ALEIXO, Gabriel F. ; SHEU, Michael ; MIRZAI, Saeid ; MAJHAIL, Navneet S.: Prognostic Impact of Adiposity in Hematological Malignancies: A Systematic Review and Meta-analysis. In: *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia* 104 (2022), Nr. 9, S. 1505. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clml.2022.05.008>. – DOI 10.1016/j.clml.2022.05.008. – ISSN 21522650
- [47] ALLANSON, Emma R. ; PENG, Yang ; CHOI, Angela ; HAYES, Sandra ; JANDA, Monika ; OBERMAIR, Andreas: A systematic review and meta-analysis of sarcopenia as a prognostic factor in gynecological malignancy. In: *International Journal of Gynecologic Cancer* 30 (2020), Nr. 11, S. 1791–1797. <http://dx.doi.org/10.1136/ijgc-2020-001678>. – DOI 10.1136/ijgc-2020-001678
- [48] UBACHS, Jorne ; ZIEMONS, Janine ; MINIS-RUTTEN, Iris J. ; KRUITWAGEN, Roy F. ; KLEIJNEN, Jos ; LAMBRECHTS, Sandrina ; OLDE DAMINK, Steven W. ; RENSEN, Sander S. ; VAN GORP, Toon: Sarcopenia and ovarian cancer survival: A systematic review and meta-analysis. In: *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle* 10 (2019), Nr. 6, S. 1165–1174. <http://dx.doi.org/10.1002/jcsm.12468>. – DOI 10.1002/jcsm.12468. – ISSN 21905991

- [49] ALEIXO, G. F. P. ; WILLIAMS, G. R. ; NYROP, K. A. ; MUSS, H. B. ; SHACHAR, S. S.: Muscle composition and outcomes in patients with breast cancer: Meta-analysis and systematic review. In: *Breast Cancer Research and Treatment* 177 (2019), Nr. 3, S. 569–579. <http://dx.doi.org/10.1007/s10549-019-05352-3>. – DOI 10.1007/s10549-019-05352-3. – ISSN 0167–6806
- [50] MEYER, H. J. ; WIENKE, A. ; SUROV, A.: CT-defined low-skeletal muscle mass as a prognostic marker for survival in prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. In: *Urologic oncology* 40 (2022), Nr. 3. <http://dx.doi.org/10.1016/j.urolonc.2021.08.009>. – DOI 10.1016/j.urolonc.2021.08.009. – ISSN 1873–2496
- [51] LOPEZ, Pedro ; NEWTON, Robert U. ; TAAFFE, Dennis R. ; SINGH, Favil ; BUFFART, Laurien M. ; SPRY, Nigel ; TANG, Colin ; SAAD, Fred ; GALVÃO, Daniel A.: Associations of fat and muscle mass with overall survival in men with prostate cancer: A systematic review with meta-analysis. In: *Prostate Cancer and Prostatic Diseases* 68 (2021), S. 7. <http://dx.doi.org/10.1038/s41391-021-00442-0>. – DOI 10.1038/s41391-021-00442-0. – ISSN 1365–7852
- [52] DICE, Lee R.: Measures of the Amount of Ecologic Association Between Species. In: *Ecology* 26 (1945), Nr. 3, S. 297–302. <http://dx.doi.org/10.2307/1932409>. – DOI 10.2307/1932409. – ISSN 00129658
- [53] HU, Peijun ; HUO, Yuankai ; KONG, Dexing ; CARR, J. J. ; ABRAMSON, Richard G. ; HARTLEY, Katherine G. ; LANDMAN, Bennett A.: *Automated Characterization of Body Composition and Frailty with Clinically Acquired CT* (Computational Methods and Clinical Applications in Musculoskeletal Imaging)
- [54] PARIS, Michael T. ; TANDON, Puneeta ; HEYLAND, Daren K. ; FURBERG, Helena ; PREMJI, Tahira ; LOW, Gavin ; MOURTZAKIS, Marina: Automated body composition analysis of clinically acquired computed tomography scans using neural networks. In: *Clinical Nutrition* 39 (2020), Nr. 10, S. 3049–3055. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2020.01.008>. – DOI 10.1016/j.clnu.2020.01.008. – ISSN 02615614
- [55] KANAVATI, Fahdi ; ISLAM, Shah ; ARAIN, Zohaib ; ABOAGYE, Eric O. ; ROCKALL, Andrea: *Fully-automated deep learning slice-based muscle estimation from CT images for sarcopenia assessment*
- [56] BURNS, Joseph E. ; YAO, Jianhua ; CHALHOUB, Didier ; CHEN, Joseph J. ; SUMMERS, Ronald M.: A Machine Learning Algorithm to Estimate Sarcopenia on Abdominal CT. In: *Academic Radiology* 27 (2020), Nr. 3, S. 311–320. <http://dx.doi.org/10.1016/j.acra.2019.03.011>. – DOI 10.1016/j.acra.2019.03.011. – ISSN 10766332

- [57] PARK, In K. ; YANG, Song S. ; CHUNG, Eric ; CHO, Eun-Suk ; LEE, Hye S. ; SHIN, Su-Jin ; IM, Yeong C. ; PARK, Eun J. ; BAIK, Seung H. ; LEE, Kang Y. ; KANG, Jeonghyun: Skeletal muscle gauge as a prognostic factor in patients with colorectal cancer. In: *Cancer Medicine* 10 (2021), Nr. 23, S. 8451–8461. <http://dx.doi.org/10.1002/cam4.4354>. – DOI 10.1002/cam4.4354. – ISSN 2045–7634
- [58] CARAM, Megan V. ; BELLILE, Emily L. ; ENGLISBE, Michael J. ; TERJIMANIAN, Michael ; WANG, Stewart C. ; GRIGGS, Jennifer J. ; COURIEL, Daniel: Sarcopenia is associated with autologous transplant-related outcomes in patients with lymphoma. In: *Leukemia & Lymphoma* 56 (2015), Nr. 10, S. 2855–2862. <http://dx.doi.org/10.3109/10428194.2015.1014359>. – DOI 10.3109/10428194.2015.1014359. – ISSN 1042–8194
- [59] CHU, Michael P. ; LIEFFERS, Jessica ; GHOSH, Sunita ; BELCH, Andrew ; CHUA, Neil S. ; FONTAINE, Amelie ; SANGHA, Randeep ; TURNER, Robert A. ; BARACOS, Vickie E. ; SAWYER, Michael B.: Skeletal muscle density is an independent predictor of diffuse large B-cell lymphoma outcomes treated with rituximab-based chemoimmunotherapy. In: *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle* 8 (2017), Nr. 2, S. 298–304. <http://dx.doi.org/10.1002/jcsm.12161>. – DOI 10.1002/jcsm.12161. – ISSN 21905991
- [60] TAKEOKA, Yasunobu ; SAKATOKU, Kazuki ; MIURA, Akiko ; YAMAMURA, Ryosuke ; ARAKI, Taku ; SEURA, Hirotaka ; OKAMURA, Terue ; KOH, Hideo ; NAKAMAE, Hirohisa ; HINO, Masayuki ; OHTA, Kensuke: Prognostic Effect of Low Subcutaneous Adipose Tissue on Survival Outcome in Patients With Multiple Myeloma. In: *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia* 16 (2016), Nr. 8, S. 434–441. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clml.2016.04.010>. – DOI 10.1016/j.clml.2016.04.010. – ISSN 21522650
- [61] ZILIOI, Vittorio R. ; ALBANO, Domenico ; ARCARI, Annalisa ; MERLI, Francesco ; COPPOLA, Alessandra ; BESUTTI, Giulia ; MARCHESELLI, Luigi ; GRAMEGNA, Doriana ; MUZI, Cristina ; MANICONE, Moana ; CAMALORI, Manuela ; CIAMMELLA, Patrizia ; COLLOCA, Giuseppe ; TUCCI, Alessandra: Clinical and prognostic role of sarcopenia in elderly patients with classical Hodgkin lymphoma: A multicentre experience. In: *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle* 12 (2021), Nr. 4, S. 1042–1055. <http://dx.doi.org/10.1002/jcsm.12736>. – DOI 10.1002/jcsm.12736. – ISSN 21905991
- [62] AU, Philip Chun-Ming ; LI, Hang-Long ; LEE, Grace Koon-Yee ; LI, Gloria Hoi-Yee ; CHAN, Marcus ; CHEUNG, Bernard Man-Yung ; WONG, Ian Chi-Kei ; LEE, Victor Ho-Fun ; MOK, James ; YIP, Benjamin Hon-Kei ; CHENG, Kenneth King-Yip ; WU, Chih-Hsing ; CHEUNG, Ching-Lung: Sarcopenia and mortality in cancer: A meta-analysis. In: *Osteoporosis and Sarcopenia* 7 (2021), S. S28–S33. <http://dx.doi.org/10.1002/oste.12736>. – DOI 10.1002/oste.12736. – ISSN 2474-2809

//dx.doi.org/10.1016/j.afos.2021.03.002. – DOI 10.1016/j.afos.2021.03.002. – ISSN 24055255

- [63] LEONE, R. ; SFERRUZZA, G. ; CALIMERI, T. ; STEFFANONI, S. ; CONTE, G. M. ; COBELLI, F. de ; FALINI, A. ; FERRERI, A.J.M. ; ANZALONE, N.: Quantitative muscle mass biomarkers are independent prognosis factors in primary central nervous system lymphoma: The role of L3-skeletal muscle index and temporal muscle thickness. In: *European Journal of Radiology* 143 (2021), Nr. 22, S. 109945. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2021.109945>. – DOI 10.1016/j.ejrad.2021.109945
- [64] FURTNER, Julia ; NENNING, Karl-Heinz ; ROETZER, Thomas ; GESPERGER, Johanna ; SEEBRECHT, Lukas ; WEBER, Michael ; GRAMS, Astrid ; LEBER, Stefan L. ; MARHOLD, Franz ; SHERIF, Camillo ; TRENKLER, Johannes ; KIESEL, Barbara ; WIDHALM, Georg ; ASENBAUM, Ulrika ; WOITEK, Ramona ; BERGHOFF, Anna S. ; PRAYER, Daniela ; LANGS, Georg ; PREUSSER, Matthias ; WÖHRER, Adelheid: Evaluation of the Temporal Muscle Thickness as an Independent Prognostic Biomarker in Patients with Primary Central Nervous System Lymphoma. In: *Cancers* 13 (2021), Nr. 3, S. 566. <http://dx.doi.org/10.3390/cancers13030566>. – DOI 10.3390/cancers13030566. – ISSN 2072-6694
- [65] HACKER, Ulrich T. ; HASENCLEVER, Dirk ; LINDER, Nicolas ; STOCKER, Gertraud ; CHUNG, Hyun-Cheol ; KANG, Yoon-Koo ; MOEHLER, Markus ; BUSSE, Harald ; LORDICK, Florian: Prognostic role of body composition parameters in gastric/gastroesophageal junction cancer patients from the EXPAND trial. In: *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle* 11 (2020), Nr. 1, S. 135–144. <http://dx.doi.org/10.1002/jcsm.12484>. – DOI 10.1002/jcsm.12484. – ISSN 21905991
- [66] MARTIN, Lisa ; BIRDSELL, Laura ; MACDONALD, Neil ; REIMAN, Tony ; CLANDININ, M. T. ; MCCARGAR, Linda J. ; MURPHY, Rachel ; GHOSH, Sunita ; SAWYER, Michael B. ; BARACOS, Vickie E.: Cancer Cachexia in the Age of Obesity: Skeletal Muscle Depletion Is a Powerful Prognostic Factor, Independent of Body Mass Index. In: *Journal of Clinical Oncology* 31 (2013), Nr. 12, S. 1539–1547. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2012.45.2722>. – DOI 10.1200/JCO.2012.45.2722
- [67] PRADO, Carla M. M. ; LIEFFERS, Jessica R. ; MCCARGAR, Linda J. ; REIMAN, Tony ; SAWYER, Michael B. ; MARTIN, Lisa ; BARACOS, Vickie E.: Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: A population-based study. In: *The Lancet Oncology* 9 (2008), Nr. 7, S. 629–635. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(08\)70153-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70153-0). – DOI 10.1016/S1470-2045(08)70153-0. – ISSN 14702045

- [68] FEARON, K. ; STRASSER, F. ; ANKER, S. D. ; BOSAEUS, I. ; BRUERA, E. ; FAINSINGER, R. L. ; JATOI, A. ; LOPRINZI, C. ; MACDONALD, N. ; MANTOVANI, G. ; DAVIS, M. ; MUSCARITOLI, M. ; OTTERY, F. ; RADBRUCH, L. ; RAVASCO, P. ; WALSH, D. ; WILCOCK, A. ; KAASA, S. ; BARACOS, V. E.: Definition and classification of cancer cachexia: An international consensus. In: *The Lancet. Oncology* 12 (2011), Nr. 5. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70218-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70218-7). – DOI 10.1016/S1470-2045(10)70218-7. – ISSN 1474-5488
- [69] TAGUCHI, S. ; NAKAGAWA, T. ; FUKUHARA, H.: Inconsistencies in currently used definitions of sarcopenia in oncology. In: *Annals of Oncology* 31 (2020), Nr. 2, S. 318–319. <http://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2019.10.020>. – DOI 10.1016/j.annonc.2019.10.020. – ISSN 09237534
- [70] LIN, Chia-Hsin ; YANG, Ching-Fen ; YANG, Huai-Che ; FAY, Li-Yu ; YEH, Chiu-Mei ; KUAN, Ai-Seon ; WANG, Hao-Yuan ; GAU, Jyh-Pyng ; HSIAO, Liang-Tsai ; CHIOU, Tzeon-Jye ; CHEN, Po-Min ; LIU, Yao-Chung ; KO, Po-Shen ; LIU, Jin-Hwang ; LIU, Chia-Jen: Risk Prediction for Early Mortality in Patients with Newly Diagnosed Primary CNS Lymphoma. In: *Journal of Cancer* 10 (2019), Nr. 17, S. 3958–3966. <http://dx.doi.org/10.7150/jca.32467>. – DOI 10.7150/jca.32467. – ISSN 1837-9664
- [71] SHIN, D. Y. ; KIM, A. ; BYUN, B. H. ; MOON, H. ; KIM, S. ; KO, Y. J. ; KIM, M. J. ; LEE, H. R. ; KANG, H. J. ; NA ; PARK, S. ; LEE, S. S. ; YANG, S. H.: Visceral adipose tissue is prognostic for survival of diffuse large B cell lymphoma treated with frontline R-CHOP. In: *Annals of hematology* 95 (2016), Nr. 3. <http://dx.doi.org/10.1007/s00277-015-2571-0>. – DOI 10.1007/s00277-015-2571-0. – ISSN 1432-0584
- [72] FERRERI, Andrés J.M. ; BLAY, Jean-Yves ; RENI, Michele ; PASINI, Felice ; SPINA, Michele ; AMBROSETTI, Achille ; CALDERONI, Antonello ; ROSSI, Andrea ; VAVASSORI, Vittorio ; CONCONI, Annarita ; DEVIZZI, Liliana ; BERGER, Françoise ; PONZONI, Maurilio ; BORISCH, Bettina ; TINGUELY, Marianne ; CERATI, Michele ; MILANI, Mario ; ORVIETO, Enrico ; SANCHEZ, Juvenal ; CHEVREAU, Christine ; DELL'ORO, Stefania ; ZUCCA, Emanuele ; CAVALLI, Franco: Prognostic Scoring System for Primary CNS Lymphomas: The International Extranodal Lymphoma Study Group Experience. In: *Journal of Clinical Oncology* 21 (2003), Nr. 2, S. 266–272. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2003.09.139>. – DOI 10.1200/JCO.2003.09.139
- [73] HAN, Catherine H. ; BATCHELOR, Tracy T.: Diagnosis and management of primary central nervous system lymphoma. In: *Cancer* 123 (2017), Nr. 22, S. 4314–4324. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.30965>. – DOI 10.1002/cncr.30965

5 Veröffentlichungen

Die vorliegende kumulative Doktorarbeit basiert auf den folgenden aufgeführten Publikationen:

1) KREHER, Robert ; HINNERICHS, Mattes ; PREIM, Bernhard ; SAALFELD, Sylvia ; SUROV, Alexey: Deep-learning-based Segmentation of Skeletal Muscle Mass in Routine Abdominal CT Scans. In: *In Vivo* 36 (2022), Nr. 4, S. 1807–1811. <http://dx.doi.org/10.21873/invivo.12896>. – DOI 10.21873/invivo.12896

2) FERRARO, Vincenzo ; THORMANN, Maximilian ; HINNERICHS, Mattes ; PECH, Maciej ; WOLLESCHAK, Denise ; MOUGIAKAKOS, Dimitrios ; WIENKE, Andreas ; STROBEL, Alexandra ; ZEREMSKI, Vanja ; SUROV, Alexey ; OMARI, Jazan: Sarcopenia does not predict outcome in patients with CNS lymphoma undergoing systemic therapy. In: *Oncology Letters* 24 (2022), Nr. 4. <http://dx.doi.org/10.3892/ol.2022.13475>. – DOI 10.3892/ol.2022.13475

3) HINNERICHS, Mattes ; FERRARO, Vincenzo ; ZEREMSKI, Vanja ; MOUGIAKAKOS, Dimitrios ; OMARI, Jazan ; PECH, Maciej ; BÄR, Caroline ; WIENKE, Andreas ; SAALFELD, Sylvia ; STROBEL, Alexandra ; SUROV, Alexey ; MEYER, Hans Jonas ; WOLLESCHAK, Denise: Prognostic Impact of Quality and Distribution of Adipose Tissue in Patients With Primary Central Nervous System Lymphoma. In: *In Vivo* 36 (2022)

Deep-learning-based Segmentation of Skeletal Muscle Mass in Routine Abdominal CT Scans

ROBERT KREHER^{1,2*}, MATTES HINNERICHS^{3*}, BERNHARD PREIM^{1,2*},
SYLVIA SAALFELD^{1,2*} and ALEXEY SUROV^{3*}

¹Department for Simulation and Graphics, University of Magdeburg, Magdeburg, Germany;

²Research Campus STIMULATE, Magdeburg, Germany;

³Department of Radiology, University Hospital, Magdeburg, Germany

Abstract. *Background:* For prediction of many types of clinical outcome, the skeletal muscle mass can be used as an independent biomarker. Manual segmentation of the skeletal muscles is time-consuming, therefore we present a deep-learning-based approach for the identification of muscle mass at the L3 level in clinical routine computed tomographic (CT) data. *Patients and Methods:* We conducted a retrospective study of 130 patient datasets. Individual CT slice analysis at the L3 level was fed into a U-Net architecture. As a result, we obtained segmentations of the musculus rectus abdominis, abdominal wall muscles, musculus psoas major, musculus quadratus lumborum and musculus erector spinae in the CT-slice at the L3 level. *Results:* The Dice score was 0.95 ± 0.02 , 0.86 ± 0.12 , 0.93 ± 0.05 , 0.92 ± 0.05 , 0.86 ± 0.08 for the erector spine, rectus, abdominal wall, psoas and quadratus lumborum muscles, respectively. For the overall skeletal muscle mass, the test data achieved a Dice score of 0.95 ± 0.03 . *Conclusion:* Our network achieved Dice scores larger than 0.86 for each of the five different muscle types and 0.95 for the overall skeletal muscle mass. The subdivision of muscle types can serve as a basis for obtaining future biomarkers. Our network is publicly available so that it might be beneficial for others to improve the clinical workflow within examination of routine CT scans.

*All Authors contributed equally to this work.

Correspondence to: Professor Alexey Surov, Department of Radiology and Nuclear Medicine, Otto-von-Guericke University Magdeburg, Magdeburg, 39108 Germany. E-mail: Alexey.Surov@med.ovgu.de

Key Words: Skeletal muscle mass, deep-learning segmentation, sarcopenia.

Low skeletal muscle mass (LSMM) on sectional images such as computer tomographic (CT) scans is a well-established independent biomarker in several studies (1-8). LSMM predicts clinically relevant outcomes in different oncological diseases. For instance, in gastric cancer, LSMM was a predictor for worse overall survival (hazard ratio=2.12, 95% confidence interval=1.89-2.38; $p < 0.001$) (2). Furthermore, in patients with esophageal cancer who underwent curative resection, LSMM was associated with poor overall (hazard ratio=1.5, 95% confidence interval=1.35-1.85; $p < 0.001$) and disease-free (HR=1.46, 95% confidence interval=1.12-1.90]; $p = 0.005$) survival (1). Similar results have been shown for other malignancies, such as lung cancer, head and neck carcinoma, prostatic cancer, and malignant hematological diseases (3-6).

In Intensive Care Unit patients, LSMM was shown to predict in-hospital mortality (7). In patients with COVID-19, LSMM was found to be a predictor for short-term mortality (8). Finally, LSMM predicted worse prognosis in patients with other conditions such as transcatheter aortic valve implantation, chronic obstructive pulmonary disease, appendicitis, and colonic diverticulitis (9-11).

Usually, for the measurement of the skeletal musculature, one axial CT slide at the third lumbar vertebra (L3) is used to quantify the muscle area of paraspinal, abdominal wall and psoas muscles. The skeletal muscle index is calculated by dividing the muscle mass by the body height. Although this approach is performed most frequently semi-automatically, it is a time-consuming procedure. Therefore, there is a great need for a fully automatic analysis of the skeletal musculature.

The aim of the present study was to develop a fully automatic software based on deep learning for estimation of skeletal muscle area and mass at the L3 level on CT scans.

Patients and Methods

Dataset. For the retrospective data analysis, the data set was derived from our archiving system database. We used 130 consecutively performed imaging studies from patients undergoing CT scans



This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY-NC-ND) 4.0 international license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0>).

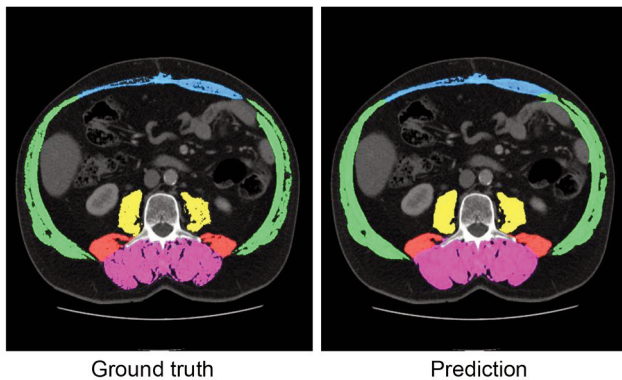


Figure 1. Example of a patient's L3 slice with manually segmented data (Ground truth) and predicted classes by the network (Prediction) that achieved high Dice scores, i.e., where the segmentation works very well. Magenta denotes the musculus erector spinae, blue denotes musculus rectus abdominis, green denotes the abdominal wall muscles, yellow denotes the musculus psoas major, and red denotes the musculus quadratus lumborum.

without filtering for any factors such as diagnosis, artifacts or contrast agent phases. We chose this path since it was our objective to build a robust and universal software approach. More precisely, we chose series with 5-mm axial slice thickness and a soft-tissue kernel. Subsequently, segmentation was performed on three adjacent slices at the height of the L3. A dataset consisted of a CT volume with a resolution of 512^3 voxels, with manual segmentation of the muscles around the L3 vertebra (three slices). The segmentation of the muscles was divided into five muscle groups: *Musculus rectus abdominis*, abdominal wall muscles, *musculus psoas major*, *musculus quadratus lumborum* and *musculus erector spinae* (see Figure 1).

Network model. We present a U-Net-based neural network for fully automatic segmentation of skeletal muscle area based on 130 patient datasets. A depth of 4 was chosen for the network, with feature maps duplicated at each level in the network i.e., 32, 64, 128, and 256. As a result, the network has 12.9 million learnable parameters. Each down-valuation block consists of two repetitions of convolution, batch normalization and a Relu activation function (12).

At the end of each downvaluation block, a pooling of the maximum values takes place. The blocks of the upvaluation path follow the same structure. Each block starts with the combination of the feature maps of the previous upvaluation block and the corresponding downvaluation block, followed by an upsampling. This is followed by two repetitions of convolution, batch normalization and a Relu activation function. Since the network segments multiple classes, the activation function in the output layer of the network is a softmax activation function.

For training the network, the Dice Loss was chosen as the loss function with the Adam weight decay (AdamW) (13) optimizer and a learning rate of $1e-2$ to allow the network to converge quickly. However, since the learning rate is too high in the later training process, it is dynamically reduced when the accuracy no longer changes.

Table I. Evaluation of the segmentation accuracy of the trained neural network based on the mean and standard deviation for Dice score, Hamming distance and Jaccard Index.

Muscle	Dice score	Hamming distance	Jaccard Index
Combined	0.95±0.03	0.95±0.04	0.91±0.05
Rectus	0.86±0.12	0.87±0.14	0.77±0.15
Abdominal wall	0.93±0.05	0.94±0.06	0.88±0.08
Psoas	0.92±0.05	0.91±0.07	0.85±0.08
Quadratus	0.86±0.08	0.86±0.10	0.76±0.10
Erector spine	0.95±0.02	0.95±0.03	0.90±0.04

To further improve the accuracy, the predictions of the network were adjusted by thresholding, where values that were not in the range of the Hounsfield units for muscles were removed from the predictions. This can be done since it is known that values for muscles can only lie in the range of between -20 and 200 HU.

Results

To assess the accuracy of the networks, a 10-fold cross-validation was performed. As accuracy measures for the evaluation, the Dice score (14) was calculated for each label. In addition, the Hamming distance (15) and Jaccard index (16) were also computed. The results are provided in Table I. In order to obtain a statistical overview of our trained network, violin plots are provided in Figure 2.

Discussion

We present a neural network for automatic segmentation of skeletal muscle area based on 130 patient datasets. Our network was inspired by the U-Net architecture and adapted to the presented clinical application scenario. Due to its importance within oncology, related approaches exist that aim at similar measurements.

Hsu *et al.* present a general approach for using artificial intelligence-based methods applied to routine abdominal CT scans to assess body composition (17). They used a network pre-trained on the LiTS data challenge (18) and designed a fully automated approach to measure fat and muscle masses. Their system included automatic identification of the L3 slice, as well as automatic segmentation of fat and muscle tissue, but they did not carry out any subdivision of the muscles. The authors provide their code, training data and workflow solutions.

The work of Zopf and colleagues combined quantitative spectral detector CT data with machine-learning approaches and also focused on body composition analysis (19). Although they employed neural networks to extract the corresponding slice of the CT dataset, segmentation of the skeletal muscle mass mainly depended on thresholding of voxel intensities and analysis of iodine uptake.

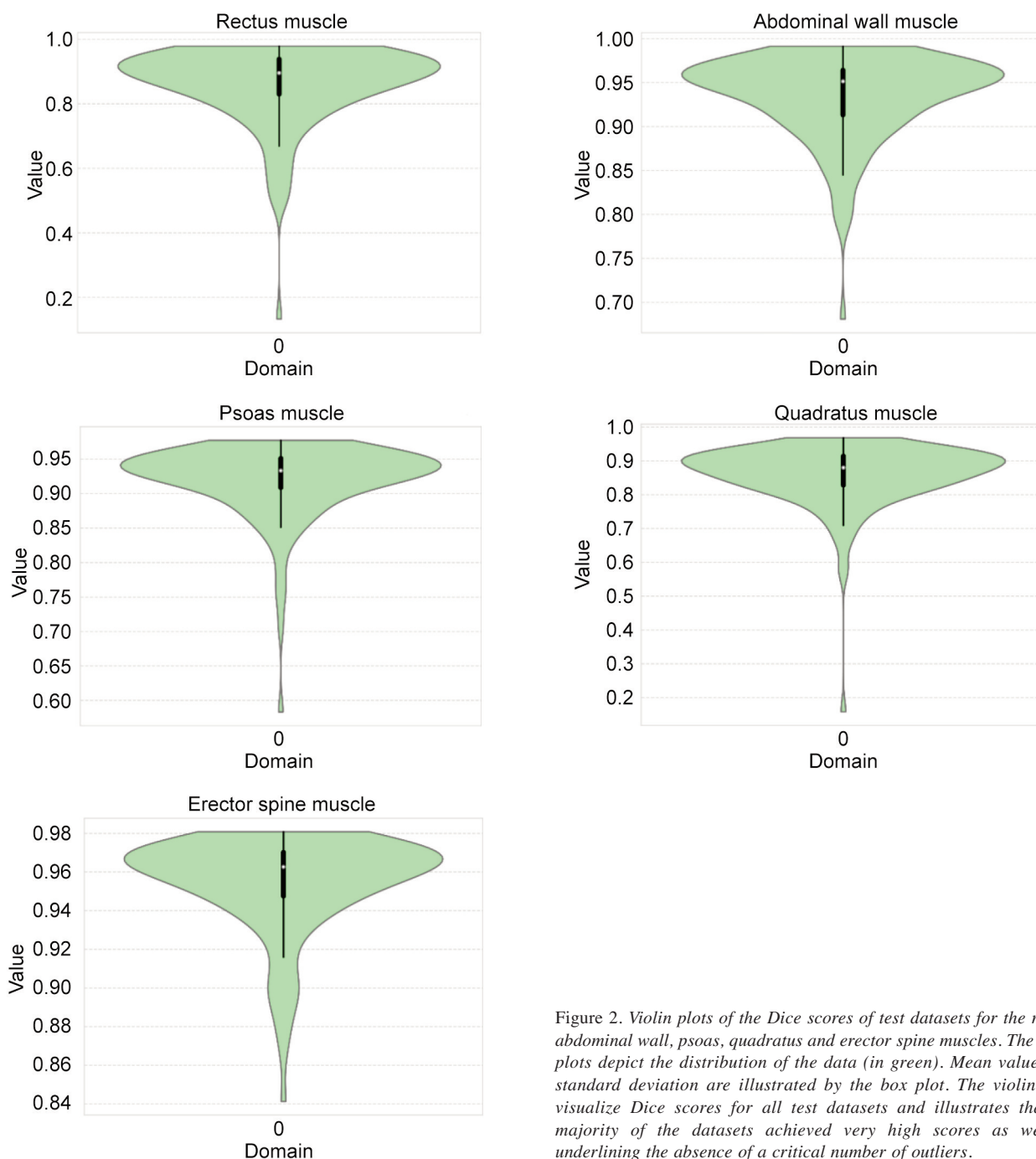


Figure 2. Violin plots of the Dice scores of test datasets for the rectus, abdominal wall, psoas, quadratus and erector spine muscles. The violin plots depict the distribution of the data (in green). Mean values and standard deviation are illustrated by the box plot. The violin plots visualize Dice scores for all test datasets and illustrates that the majority of the datasets achieved very high scores as well as underlining the absence of a critical number of outliers.

Kanavati *et al.* used a variant of the U-Net architecture to automatically segment the *erector spinae*, *psaos* and *rectus abdominus* muscles (Dice scores of 0.97 ± 0.02 , 0.95 ± 0.04 , 0.94 ± 0.04 , respectively) and reported a Dice score for the combined muscle mass of 0.96 ± 0.02 (20). Our approach was similar to this, although we only used a tenth of the amount of patient data. We also subdivided muscles into five muscle

classes instead of three. Paris *et al.* achieved a Dice score of 0.983 ± 0.0013 for the skeletal muscle mass (21) but also did not subdivide into five different categories as presented in our work.

The work by Burns *et al.* took five levels, L1-L5, into account (22). Interestingly, they also subdivided into the five muscle groups. For the overall skeletal muscle mass at the

L3 level, they reported a mean Dice score of 0.939 ± 0.049 . The abdominal wall muscle and *musculus quadratus lumborum* achieved a Dice score of 0.94 and 0.935, respectively. We achieved lower results for the *quadratus* muscle (0.86), but this value was higher than their reported result for this muscle at all levels L1-L5 (0.819). Erector spine muscle segmentation had a Dice score of 0.95 for all lumbar levels, which our result at the L3 level (0.95) is in accordance with. *Psoas* and *rectus* muscle segmentation for all five levels achieved similar or slightly better results compared to our approach, *i.e.*, a Dice value of 0.92 *vs.* 0.92 for *psoas* and 0.90 *vs.* 0.86 for the *rectus* muscle.

For future work, an analysis of whether an increased amount of data would increase the achieved accuracy of the network would be interesting. In addition, a combination with automatic identification of the L3 level as presented by Belharbi *et al.* (23) could be carried out.

In conclusion, we present an artificial intelligence-based approach for automatic segmentation of skeletal muscles at the L3 level in routine CT scans. Our network achieved Dice scores larger than 0.86 for each of the five different muscle types. The subdivision of muscle types can serve as a basis for obtaining future biomarkers. Our network is publicly available at www.forschungscampus-stimulate.de/bodycomposition so that it might be beneficial for others to improve the clinical work flow within routine CT scans.

Conflicts of Interest

The Authors state no conflicts of interest exist.

Authors' Contributions

Conceptualization, SS and AS; methodology, RK and MH and SS and AS; software, RK and MH; validation, RK and MH and SS and AS; formal analysis, SS and AS; investigation, RK and MH and SS and AS; resources, SS and AS; data curation, MH and AS; writing—original draft preparation, RK and SS and AS; writing—review and editing, RK and MH and BP and SS and AS; visualization, RK and SS; supervision, SS and AS; project administration, SS and AS; funding acquisition, SS and AS. All Authors read and agreed to the published version of the article.

References

- 1 Deng HY, Zha P, Peng L, Hou L, Huang KL and Li XY: Preoperative sarcopenia is a predictor of poor prognosis of esophageal cancer after esophagectomy: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Dis Esophagus* 32(3): doy115, 2019. PMID: 30496385. DOI: 10.1093/dote/doy115
- 2 Kamarajah SK, Bundred J and Tan BHL: Body composition assessment and sarcopenia in patients with gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastric Cancer* 22(1): 10-22, 2019. PMID: 30276574. DOI: 10.1007/s10120-018-0882-2
- 3 Yang M, Shen Y, Tan L and Li W: Prognostic value of sarcopenia in lung cancer: a systematic review and meta-

- analysis. *Chest* 156(1): 101-111, 2019. PMID: 31128115. DOI: 10.1016/j.chest.2019.04.115
- 4 Meyer HJ, Wienke A and Surov A: CT-defined low-skeletal muscle mass as a prognostic marker for survival in prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Urol Oncol* 40(3): 103.e9-103.e16, 2022. PMID: 34483042. DOI: 10.1016/j.urolonc.2021.08.009
- 5 Surov A and Wienke A: Low skeletal muscle mass predicts relevant clinical outcomes in head and neck squamous cell carcinoma. A meta analysis. *Ther Adv Med Oncol* 13: 17588359211008844, 2021. PMID: 34035838. DOI: 10.1177/17588359211008844
- 6 Surov A and Wienke A: Sarcopenia predicts overall survival in patients with malignant hematological diseases: A meta-analysis. *Clin Nutr* 40(3): 1155-1160, 2021. PMID: 32768316. DOI: 10.1016/j.clnu.2020.07.023
- 7 Meyer HJ, Wienke A and Surov A: Computed tomography-defined low skeletal muscle mass as a prognostic marker for short-term mortality in critically ill patients: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition* 91-92: 111417, 2021. PMID: 34399402. DOI: 10.1016/j.nut.2021.111417
- 8 Ufuk F, Demirci M, Sagtas E, Akbudak IH, Ugurlu E and Sari T: The prognostic value of pneumonia severity score and pectoralis muscle Area on chest CT in adult COVID-19 patients. *Eur J Radiol* 131: 109271, 2020. PMID: 32942198. DOI: 10.1016/j.ejrad.2020.109271
- 9 Bertschi D, Kiss CM, Schoenenberger AW, Stuck AE and Kressig RW: Sarcopenia in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation (TAVI): a systematic review of the literature. *J Nutr Health Aging* 25(1): 64-70, 2021. PMID: 33367464. DOI: 10.1007/s12603-020-1448-7
- 10 Sepúlveda-Loyola W, Osadnik C, Phu S, Morita AA, Duque G and Probst VS: Diagnosis, prevalence, and clinical impact of sarcopenia in COPD: a systematic review and meta-analysis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 11(5): 1164-1176, 2020. PMID: 32862514. DOI: 10.1002/jcsm.12600
- 11 Matsushima K, Inaba K, Jhaveri V, Cheng V, Herr K, Siboni S, Strumwasser A and Demetriades D: Loss of muscle mass: a significant predictor of postoperative complications in acute diverticulitis. *J Surg Res* 211: 39-44, 2017. PMID: 28501129. DOI: 10.1016/j.jss.2016.12.002
- 12 Fukushima K: Visual feature extraction by a multilayered network of analog threshold elements. *IEEE Trans Syst Sci Cyber* 5(4): 322-333, 1969. DOI: 10.1109/TSSC.1969.300225
- 13 Loshchilov I and Hutter F: Decoupled weight decay regularization. *arXiv*, 2017. DOI: 10.48550/arXiv.1711.05101
- 14 Dice LR: Measures of the amount of ecologic association between species. *Ecology* 26(3): 297-302, 1945. DOI: 10.2307/1932409
- 15 Hamming RW: Coding and information theory. Englewood Cliffs, NJ, USA, Prentice-Hall, 1980.
- 16 Jaccard P: The distribution of the flora in the Alpine zone. 1. *New Phytol* 11(2): 37-50, 1912. DOI: 10.1111/j.1469-8137.1912.tb05611.x
- 17 Hsu TH, Schawkat K, Berkowitz SJ, Wei JL, Makoyeva A, Legare K, DeCicco C, Paez SN, Wu JSH, Szolovits P, Kikinis R, Moser AJ and Goehler A: Artificial intelligence to assess body composition on routine abdominal CT scans and predict mortality in pancreatic cancer- A recipe for your local application. *Eur J Radiol* 142: 109834, 2021. PMID: 34252866. DOI: 10.1016/j.ejrad.2021.109834

- 18 Bilic P, Christ PF, Vorontsov E, Chlebus G, Chen H, Dou Q, Fu C-W, Han X, Heng P-A, Hesser J, Kadoury S, Konopczynski T, Le M, Li C, Li X, Lipková J, Lowengrub J, Meine H, Moltz JH, Pal C, Piraud M, Qi X, Qi J, Rempfler M, Roth K, Schenk A, Sekuboyina A, Zhou P, Hülsemeyer C, Beetz M, Ettlinger F, Gruen F, Kaissis G, Lohöfer F, Braren R, Holch J, Hofmann F, Sommer W, Heinemann V, Jacobs C, Mamani GEH, van Ginneken B, Chartrand G, Tang A, Drozdal M, Ben-Cohen A, Klang E, Amitai MM, Konen E, Greenspan H, Moreau J, Hostettler A, Soler L, Vivanti R, Szeskin A, Lev-Cohain N, Sosna J, Joskowicz L and Menze BH: The Liver Tumor Segmentation Benchmark (LiTS). arXiv, 2019. DOI: 10.48550/arXiv.1901.04056
- 19 Zopfs D, Bousabarah K, Lennartz S, Santos DPD, Schlaak M, Theurich S, Reimer RP, Maintz D, Haneder S and Große Hokamp N: Evaluating body composition by combining quantitative spectral detector computed tomography and deep learning-based image segmentation. *Eur J Radiol* 130: 109153, 2020. PMID: 32717577. DOI: 10.1016/j.ejrad.2020.109153
- 20 Kanavati F, Islam S, Arain Z, Aboagye EO and Rockall A: Fully-automated deep learning slice-based muscle estimation from CT images for sarcopenia assessment. arXiv, 2020. DOI: 10.48550/arXiv.2006.06432
- 21 Paris MT, Tandon P, Heyland DK, Furberg H, Premji T, Low G and Mourtzakis M: Automated body composition analysis of clinically acquired computed tomography scans using neural networks. *Clin Nutr* 39(10): 3049-3055, 2020. PMID: 32007318. DOI: 10.1016/j.clnu.2020.01.008
- 22 Burns JE, Yao J, Chalhoub D, Chen JJ and Summers RM: A machine learning algorithm to estimate sarcopenia on abdominal CT. *Acad Radiol* 27(3): 311-320, 2020. PMID: 31126808. DOI: 10.1016/j.acra.2019.03.011
- 23 Belharbi S, Chatelain C, Hérault R, Adam S, Thureau S, Chastan M and Modzelewski R: Spotting L3 slice in CT scans using deep convolutional network and transfer learning. *Comput Biol Med* 87: 95-103, 2017. PMID: 28558319. DOI: 10.1016/j.compbiomed.2017.05.018

Received January 19, 2022

Revised March 13, 2022

Accepted March 22, 2022

Sarcopenia does not predict outcome in patients with CNS lymphoma undergoing systemic therapy

VINCENZO FERRARO^{1*}, MAXIMILIAN THORMANN^{1*}, MATTES HINNERICHS¹, MACIEJ PECH¹, DENISE WOLLESCHAK², DIMITRIOS MOUGIAKAKOS², ANDREAS WIENKE³, ALEXANDRA STROBEL³, VANJA ZEREMSKI², ALEXEY SUROV^{1*} and JAZAN OMARI^{1*}

¹University Clinic for Radiology and Nuclear Medicine and ²Department of Hematology and Oncology, University Hospital Magdeburg, D-39120 Magdeburg; ³Institute of Medical Epidemiology, Biometry and Informatics, Martin-Luther-University, D-06112 Halle-Wittenberg, Germany

Received April 29, 2022; Accepted August 3, 2022

DOI: 10.3892/ol.2022.13475

Abstract. Low skeletal muscle mass as a proxy parameter for sarcopenia acts as a non-invasive imaging marker that is associated with poor prognosis in numerous types of cancer. The present study aimed to assess the influence of body composition parameters on overall survival (OS) and progression free survival (PFS) in patients diagnosed with primary central nervous system lymphoma (PCNSL). A total of 98 patients with PCNSL treated at University Hospital Magdeburg (Magdeburg, Germany) from 2013-2019 were retrospectively studied. Patients with a pre-treatment staging computed tomography (CT) scan that included the third lumbar vertebra were reviewed for analysis. Skeletal muscle area (SMA), skeletal muscle index (SMI), mean muscle density and skeletal muscle gauge (SMG) were measured on the CT scan prior to treatment. Parameters were associated with OS and PFS. Overall, 72 patients were included in the present study. Results of the present study demonstrated that the median OS was 10 months (range, 1-181 months), and 37 patients (51.4%) presented with sarcopenia. Moreover, the median OS was 7 months in the sarcopenic group and 32 months in the non-sarcopenic group. Results of the present study further illustrated that SMI, SMA, density and SMG did not exert a significant effect on OS. Notably, the median PFS was 2.5 months

in the low SMI group and 10 months in the normal SMI group. Body composition parameters did not exert a significant effect on PFS. Overall, the results of the present study demonstrated that sarcopenia was not a risk factor for decreased OS or PFS in patients with PCNSL undergoing systemic treatment.

Introduction

Primary central nervous system lymphoma (PCNSL) are highly aggressive extranodal non-Hodgkin's lymphoma affecting the brain, eyes, leptomeninges or spinal cord (1-3). PCNSL account for ~3% of diagnosed brain tumors (1). High incidence rates are exhibited in immunocompromised patients, particularly among those infected with human immunodeficiency virus (4,5). PCNSL often exhibits a high chemosensitivity and radiosensitivity; however, only ~50% of patients demonstrate long-term control (1,2). Despite recent advances in treatment options, 5-year survival rates remain low and treatment-associated neurotoxicity is common (2,6). Notably, prognosis, age and performance status have been identified as treatment-independent factors, and have been introduced into applied clinical scoring systems (7,8).

Low skeletal muscle mass (LSMM) as a proxy parameter for sarcopenia acts as a non-invasive imaging tool for the prediction of prognosis in numerous cancers, including gastric, pancreatic and colorectal cancer (9-12). By contrast with other tools used to measure sarcopenia, LSMM is assessed using routine imaging. Frequently applied methods include detection of the skeletal muscle index (SMI) and the psoas muscle index (PMI). In addition, muscle density on computed tomography (CT) scans indicates lipid content, which is indicative of muscle quality (13). The skeletal muscle gauge (SMG) integrates both the muscle index and muscle density, and is associated with outcomes in patients with cancer (14,15).

Sarcopenia is an independent predictor of survival in hematologic diseases (9). In Non-Hodgkin's lymphoma, cachectic patients exhibited a shorter progression free survival (PFS) and overall survival (OS) than non-cachectic patients (16). Camus *et al* (17) demonstrated that a cachexia score, including adipopenia and sarcopenia, predicted OS in patients with diffuse large B-cell lymphoma (17).

Correspondence to: Dr Maximilian Thormann, University Clinic for Radiology and Nuclear Medicine, University Hospital Magdeburg, 44 Leipziger Street, D-39120 Magdeburg, Germany
E-mail: maximilian.thormann@med.ovgu.de

*Contributed equally

Abbreviations: CR, complete response; LSMM, low skeletal muscle mass; OS, overall survival; PCNSL, primary central nervous system lymphoma; PFS, progression free survival; PMI, psoas muscle index; SMG, skeletal muscle gauge; SMI, low skeletal muscle index; TMT, temporal muscle thickness

Key words: primary central nervous system lymphoma, sarcopenia, overall survival, skeletal muscle index

The relevance of sarcopenia in PCNSL remains unknown. Low temporal muscle thickness (TMT) measured using T1w-magnetic resonance imaging (MRI) was associated with a shorter OS (18). In another cohort, both low TMT or SMI predicted reduced PFS and OS scores (19).

The present study aimed to evaluate whether baseline body composition parameters, such as SMI, muscle density and muscle gauge [measured using third lumbar vertebra (L3) cross-sectional CT images] were associated with OS and PFS in patients diagnosed with PCNSL.

Materials and methods

Study population. A total of 98 patients with PCNSL treated at a primary care center in Germany from 2013-2019 were retrospectively studied. Patients with a pre-treatment staging CT scan that included the L3 region were reviewed for analysis. The inclusion criteria were as follows: Histologically proven diagnosis of PCNSL (1), available CT scan, including the psoas muscle on the L3 level prior to treatment, and available clinical data regarding PFS and OS. The exclusion criteria were as follows: Missing pretreatment CT images, strong motion artifacts in CT scans and missing clinical data.

Patient characteristics, such as age, height and weight were collected from the internal hospital files. Patients were followed-up for at least two years or until death. The present retrospective study was approved by the institutional review board. Informed patient consent was waived given the retrospective nature of the study (ethics approval no. 145/21; Ethics Committee, University of Magdeburg, Magdeburg, Germany).

Overall, 72 patients were included in the present study. A total of 37 patients were male and 35 were female. The median age was 68 years (range, 23-81 years), and median OS was 10 months (range, 1-181 months). Notably, 37 patients (51.4%) presented with sarcopenia. All patients were treated with high dose-methotrexate (MTX; 8 g/m). In 7 patients, additional whole brain radiotherapy was performed. OS was defined as survival within the observation period, and PFS was defined as the time frame until PCNSL growth occurred, determined using MRI.

Image analysis. All CT scans were obtained on a multi-detector CT scanner (Siemens Somatom Definition AS+, Siemens Healthineers, Germany; Canon Aquilion Prime, Canon Medical Systems Corporation, Japan). Patients were placed in the supine position. The CT protocol was as follows: Acquisition slice thickness, 1 mm with 5 mm reconstructions; tube voltage, 120 kV; automatic tube current modulation; pitch factor, 1.2; collimation, 0.6 mm and 90 ml i.v. administration of contrast medium (300 ml/mg; Accupaque).

Staging CT scans were used prior to therapy initiation. All images were assessed in consensus by two experienced radiologists who were blinded to the clinical course of the patients. Measurements of cross-sectional muscle were obtained semi-automatically on axial images at the L3 level in the soft tissue window (window, 45-250 HU) using ImageJ software (Fig. 1; version, 1.48v; National Institutes of Health). The mean muscle density was calculated using this software. SMI was calculated by dividing the SMA by the height of the patient. Sarcopenia was defined as an SMI <52.4 cm²/m² for

males and <38.5 cm²/m² for females (20). SMG was calculated by multiplying the muscle index and mean muscle density, as reported previously (18). SMG units are cm² x HU/m² but are reported as arbitrary units (AU) for simplicity.

Statistical analysis. SPSS (version, 25; IBM Corp.) was used for statistical analysis. Mean, standard deviation (SD), median and interquartile range (IQR) were calculated for continuous variables. Influence of LSMM on OS was assessed using the log-rank test and a Cox proportional hazards regression. Odds ratios are presented together with 95% confidence intervals (CI). Multivariate regression analysis was adjusted for age and sex. P<0.05 was considered to indicate a statistically significant difference.

Results

OS. Results of the present study demonstrated that median OS was 7 months for the sarcopenic group and 32 months for the non-sarcopenic group (Fig. 2, Table I). Median SMI was 45.39 cm²/m² (SD, 7.54 cm²/m²) for survivors and 46.46 cm²/m² (SD, 9.91 cm²/m²) for non-survivors. There was no significant influence of sarcopenia on the values for survivors and non-survivors (Table II). Results of the present study also demonstrated no major difference in survival using the log-rank test (P=0.15; Fig. 1), and no influence of sarcopenia was demonstrated in the univariate analysis (HR, 0.61; 95% CI, 0.31-1.21; P=0.16). There was no influence of SMA (HR, 0.999; 95% CI, 0.99-1.01; P=0.89) or SMG (HR, 1.00; 95% CI, 0.999-1.00; P=0.07). The univariate analysis of muscle density demonstrated an influence on OS (HR, 0.97; 95% CI, 0.94-0.997; P=0.03). However, when adjusted for age and sex, there was no effect on OS in the multivariate analysis. (HR, 0.98; 95% CI, 0.94-1.02; P=0.23). Moreover, there was no significant effect of SMI on OS (Table III).

PFS. Results of the present study also demonstrated that the median PFS was 2.5 months for the low SMI group, and 10 months for the normal SMI group (Fig. 2, Table I). There were no significant differences between survivors and non-survivors (Table II), and there was no significant difference in PFS between the sarcopenic and non-sarcopenic groups, demonstrated using a log-rank test (P=0.18). Results of the present study also demonstrated that sarcopenia did not exert a significant effect on PFS, demonstrated using the univariate analysis (HR, 0.65; 95% CI, 0.33-1.27; P=0.20). Notably, there was no significant effect of SMI on PFS (Table III).

Discussion

The present study investigated whether muscle-based body composition parameters measured using cross-sectional CT images act as prognostic factors for PFS or OS in patients diagnosed with PCNSL. The present study investigated numerous body composition parameters, such as SMI, muscle density and SMG. To the best of our knowledge, the present study is the largest study employing measurements of sarcopenia in PCNSL to date. However, results of the present study did not demonstrate a significant association between body composition measurement with PFS or OS.

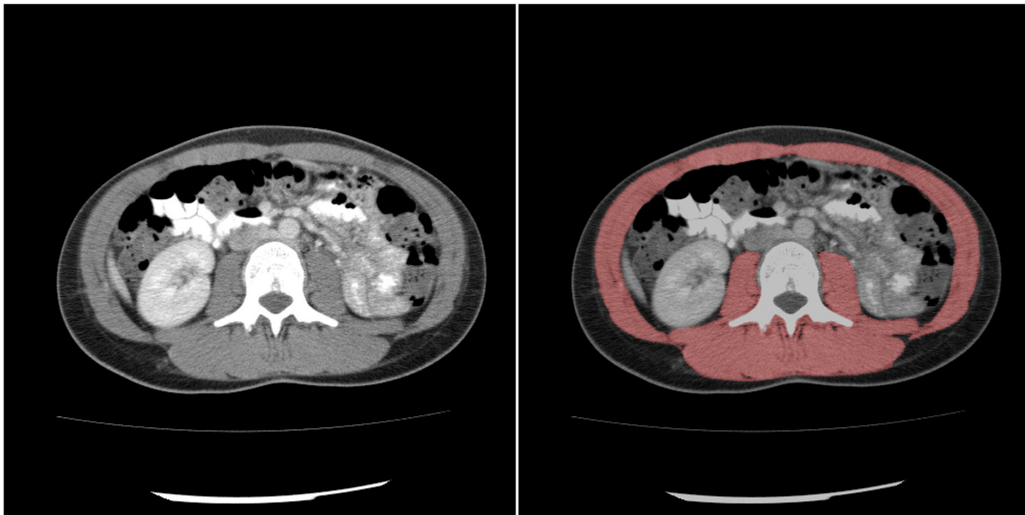


Figure 1. Example of cross-sectional muscle measurement at the L3 level. Area of skeletal muscle includes the psoas, paraspinal muscles (erector spinae, multifidus and quadratus lumborum) and abdominal wall muscles. Measured muscle areas are highlighted in red. L3, third lumbar vertebra. The patient had a skeletal muscle area of 112.1 cm², a skeletal muscle index of 35.8 cm²/m², an average muscle density of 32 HU and an skeletal muscle gauge of 1,164.6 AU.

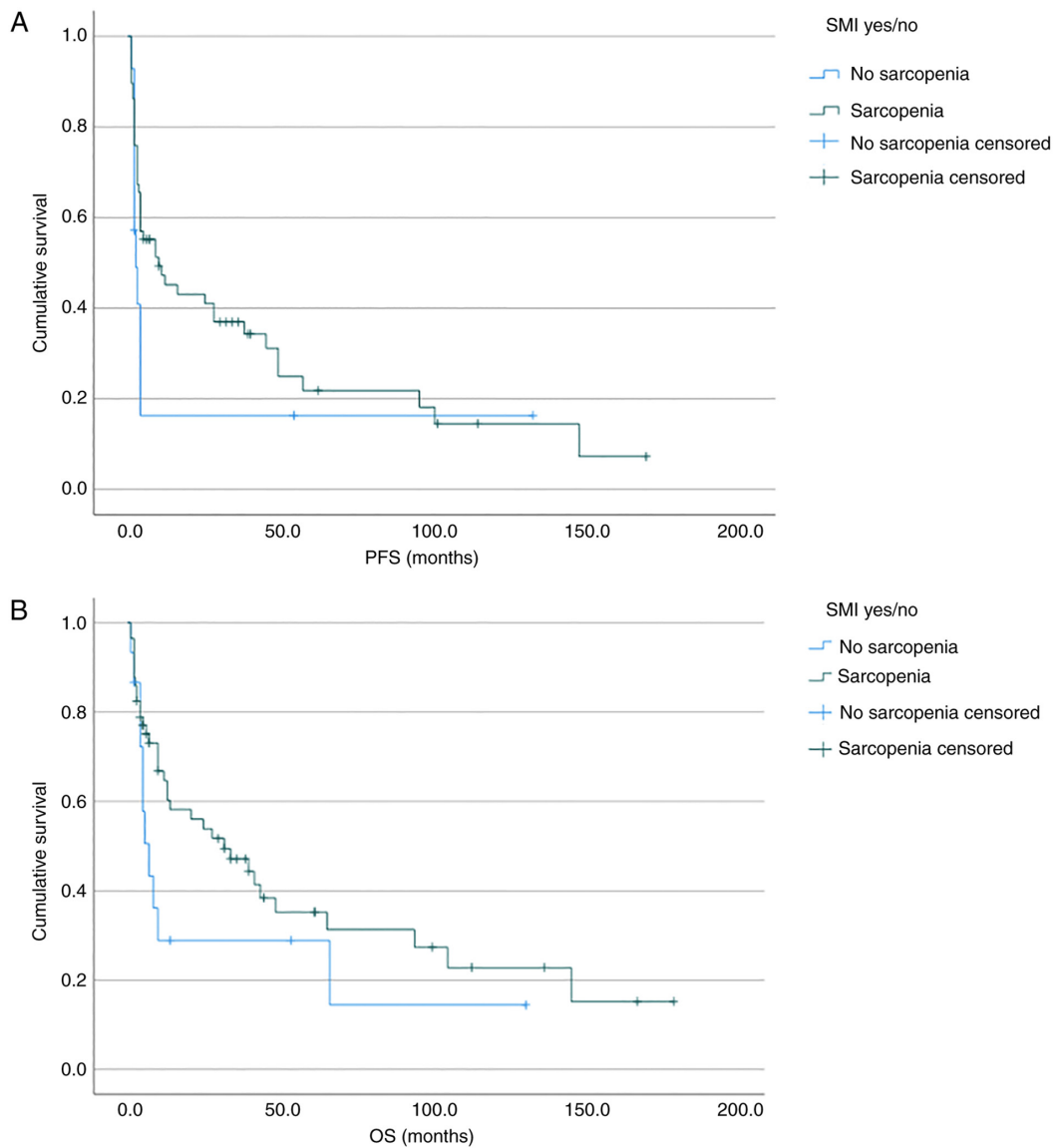


Figure 2. Kaplan-Meier curves for (A) PFS and (B) OS for patients with and without sarcopenia as measured by the SMI. There were no significant differences between groups (P=0.18 and P=0.15, respectively). PFS, progression free survival; OS, overall survival; SMI, skeletal muscle index.

Table I. PFS and OS for sarcopenic vs. non-sarcopenic patients.

Parameter	Low SMI	Normal SMI	P-value
PFS (months)	2.5	10	0.18
OS (months)	7	32	0.15

PFS, Progression free survival; OS, overall survival.

Table II. Measured values of body composition parameters for survivors and non-survivors.

A, Overall survival			
Values	Survivors, M ± SD	Non-survivors, M ± SD	P-value
SMA (cm ²)	133.67±31.00	137.21±33.66	0.69
SMI (cm ² /m ²)	45.21±6.35	46.62±9.64	0.48
Muscle density (HU)	33.20±8.65	31.61±10.05	0.54
Muscle gauge (AU)	1,514.97±511.02	1,496.56±598.91	0.91

B, Progression free survival

Values	Survivors, M ± SD	Non-survivors, M ± SD	P-value
SMA (cm ²)	133.08±26.64	135.03±34.87	0.79
SMI (cm ² /m ²)	45.39±7.54	46.46±9.91	0.60
Muscle density (HU)	33.01±10.92	31.23±9.15	0.46
Muscle gauge (AU)	1,535.99±611.31	1,471.13±565.11	0.65

M ± SD, mean ± standard deviation; SMA, skeletal muscle area; SMI, skeletal muscle index.

While clinical parameters alone may not suffice to stratify patients according to prognosis and treatment-associated risks, non-invasive objective imaging markers may be an important additive tool. Notably, the results of previous studies are contradictory in detailing sarcopenia and clinical outcomes in hematologic diseases. Results of a previous meta-analysis demonstrated that sarcopenia is an independent predictor of OS in patients with diffuse large b-cell lymphoma (DLBCL) after chemotherapy (9). Clinical outcomes, such as complications and hospital stay, were negatively affected by sarcopenia in patients with lymphoma after autologous transplant (21). Chu *et al* (22) indicated that skeletal muscle density was associated with complete response and improved OS in elderly patients (22).

However, Takeoka *et al* (23) did not find an association between sarcopenia, measured using SMI, and OS in patients with multiple myeloma (23). Moreover, results of the aforementioned meta-analysis demonstrated that sarcopenia was not associated with OS in the leukemia subgroup (9). Neto *et al* (24) did not highlight any effects of sarcopenia on mortality and toxicity in patients with lymphoma undergoing autologous

hematopoietic stem cell transplantation (24). Results of a multicenter study by Zilioli *et al* (25) suggested that there was no significant association between sarcopenia and either PFS or OS in patients with Hodgkin's lymphoma (25). Sarcopenia was also not associated with mortality in patients with hematopoietic malignancies in a subgroup analysis carried out by Au *et al* (26). In addition, Besutti *et al* (27) demonstrated that decreased levels of muscle density at the L3 level, but not SMI, were associated with OS in patients with diffuse large B-cell lymphoma (27).

Limited research into the potential influence of body composition parameters on PCNSL in clinical practice is available at present. Furtner *et al* (18) assessed the relevance of TMT as a proxy of sarcopenia for OS, and the results demonstrated that low levels of TMT were associated with shorter OS (HR 2.504; 95% CI, 1.608-3.911; P<0.001) (18). Leone *et al* (19) defined sarcopenia as either low L3-SMI or low TMT, demonstrating an association with both lower PFS (HR, 4.40; 95% CI, 1.66-11.61; P=0.003 and HR, 4.40; 95% CI, 1.68-11.49; P=0.003, respectively) and shorter OS (HR, 3.16; 95% CI, 1.09-9.11; P=0.034 and HR, 4.93; 95% CI, 1.78-13.65; P=0.002, respectively) (19). By contrast, results of the present study did not demonstrate a significant association with either OS or PFS in the present cohort. Compared with other datasets, differences in patient characteristics in the present cohort may account for the disparate results. Patients included in the present study exhibited an increased age. For example, the median age in the present study was 67.5 years, compared with 61 years in the study carried out by Leone *et al* and 62.7 years in the study carried out by Furtner *et al* (18,19). Moreover, 35/73 (48.0%) of the patients involved in the present study were sarcopenic (determined by SMI), while only 30.2% patients in the cohort presented by Leone *et al* (19) demonstrated an SMI below the threshold. In the cohort presented by Furtner *et al*, only 39.3% patients were sarcopenic as defined by TMT (18). In the present study, the OS time of 10 months was lower than the OS time of 31.9 months discussed by Furtner *et al* (18). In addition, 63.9% patients in the present study died during the observation period, compared with a 57% survival rate in the study carried out by Leone *et al* (19).

Notably, OS time in the present cohort may be too short to account for influences of sarcopenia on either clinical outcome. Hacker *et al* studied patients with gastric and gastroesophageal junction cancer, and reported that in cohorts with aggressive tumor characteristics and short survival times, the effect of sarcopenia may not lead to relevant differences in OS (28). In tumor entities or cohorts with an improved overall prognosis, differences in body composition may translate into relevant differences in outcome. The present cohort therefore does not prove that there is no influence of sarcopenia in PCNSL on either clinical parameter. However, within tumor entities, there will be patient groups that will not significantly profit from physical exercise in terms of prolonged survival time. Beyond survival parameters, sarcopenia may exert an influence on variables not measured in the present study, such as quality of life or other functional parameters (29).

The present study exhibits numerous limitations. This was a single center analysis with a retrospective design and a relatively small sample size. Further prospective studies on the relationship between sarcopenia and post-operative survival

Table III. Regression results for progression free survival and overall survival.

Parameters	Univariate			Multivariate		
	HR	CI 95%	P-value	HR	CI 95%	P-value
Low vs. high SMI	0.61	(0.31, 1.21)	0.16			
SMA	0.999	(0.99, 1.01)	0.89			
SMI	0.997	(0.96, 1.03)	0.85			
Muscle density	0.97	(0.94, 0.997)	0.03	0.98	(0.94, 1.02)	0.23
Muscle gauge	1.00	(0.999, 1.00)	0.07			

HR, hazard ratio; CI, confidence intervals.

are required to verify the results obtained. Moreover, the association between LSMM and patient survival remained the key focus, and further clinical parameters were not considered. For example, well-established clinical parameters that influence survival, such as involvement of deep brain structures, were not analyzed (30,31). Moreover, parameters for age and sex were adjusted for in the multivariate analysis, as age has previously been shown to exert an effect. Patients were excluded from the present study due to missing staging CT scans or missing clinical data, potentially leading to selection bias. Notably, muscle indices were not associated with comorbidities.

In this work SMI was used as a measure of LSMM and only the cut-off values determined by Prado *et al* were used (20). The effects of other measurements of LSMM, such as PMI, or other cut-off values, were not evaluated. In our view, the cut-off values presented by Prado *et al* (20). are more practicable when compared to those by Martin *et al* (32). The definitions by Prado have been adopted in the international definition of sarcopenia (33). We preferred not to use Martin's definitions because the cut-off values are discontinuous, leading to diagnostic inaccuracies (34). As the SMI has already been normalized by body height, we do not deem an additional BMI cut-off necessary. Other cut-off values, for example those based on the psoas muscle area or psoas muscle index, are not as well validated in oncologic patients (35). We therefore chose not to apply them. Similarly, muscle measurements on other levels are not well substantiated. A combination of imaging and clinical tests might provide a more accurate measurement of low skeletal muscle mass. However, every clinical test carries with it the downside of subjectivity, in that they are dependent on patients' answers or the examiner. The advantage of imaging tests are their reproducibility and reliability in a routine clinical setting.

SMI does not measure sarcopenia, but low skeletal muscle mass. It is regarded as a proxy parameter for sarcopenia. Yet sarcopenia is a complex syndrome, including low muscle strength, low muscle quality and quantity and low muscle performance. Imaging parameters can account for muscle quantity and to a lesser extent for quality. These do not capture the entire syndrome. Further studies are warranted to see whether a combination of parameters might be better suited to identify patients at risk. However, we deem LSMM as measured on routine imaging a rapid and useful marker to screen for sarcopenia and potentially initiate adequate treatment.

In conclusion, results of the present study did not demonstrate a significant association between sarcopenia and clinical outcomes in patients with PCNSL. However, further studies are required to determine whether sarcopenia exerts an influence in other patient subgroups, after receiving certain treatments or when other measurements of body composition are applied.

Acknowledgements

Not applicable.

Funding

No funding was received.

Availability of data and materials

The datasets used and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Authors' contributions

VF, MT, JO, ASu performed the study conception and design, data acquisition, data interpretation, drafting and revision of manuscript. MP performed data interpretation and analysis and revision. AW and ASt performed data acquisition, data interpretation, data analysis and revision. MH, DW, DM and VZ performed data acquisition and revision. ASu and DW confirm the authenticity of all the raw data. All authors have read and approved the final manuscript.

Ethics approval and consent to participate

The present retrospective study was approved by the institutional review board. Informed patient consent was waived given the retrospective nature of the study (approval no. 145/21; Ethics Committee, University of Magdeburg, Magdeburg, Germany).

Patient consent for publication

Not applicable.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

References

- Hoang-Xuan K, Bessell E, Bromberg J, Hottinger AF, Preusser M, Rudà R, Schlegel U, Siegal T, Soussain C, Abacioglu U, *et al*: Diagnosis and treatment of primary CNS lymphoma in immunocompetent patients: Guidelines from the European association for neuro-oncology. *Lancet Oncol* 16: e322-e332, 2015.
- Grommes C and DeAngelis LM: Primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 35: 2410-2418, 2017.
- Batchelor T and Loeffler JS: Primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 24: 1281-1288, 2006.
- Villano JL, Koshy M, Shaikh H, Dolecek TA and McCarthy BJ: Age, gender, and racial differences in incidence and survival in primary CNS lymphoma. *Br J Cancer* 105: 1414-1418, 2011.
- Gopal S, Patel MR, Yanik EL, Cole SR, Achenbach CJ, Napravnik S, Burkholder GA, Reid EG, Rodriguez B, Deeks SG, *et al*: Temporal trends in presentation and survival for HIV-associated lymphoma in the antiretroviral therapy era. *J Natl Cancer Inst* 105: 1221-1229, 2013.
- Han CH and Batchelor TT: Diagnosis and management of primary central nervous system lymphoma. *Cancer* 123: 4314-4324, 2017.
- Abrey LE, Ben-Porat L, Panageas KS, Yahalom J, Berkey B, Curran W, Schultz C, Leibel S, Nelson D, Mehta M and DeAngelis LM: Primary central nervous system lymphoma: The memorial sloan-kettering cancer center prognostic model. *J Clin Oncol* 24: 5711-5715, 2006.
- Ferreri AJM, Blay JY, Reni M, Pasini F, Spina M, Ambrosetti A, Calderoni A, Rossi A, Vavassori V, Conconi A, *et al*: Prognostic scoring system for primary CNS lymphomas: The international extranodal lymphoma study group experience. *J Clin Oncol* 21: 266-272, 2003.
- Surov A and Wienke A: Sarcopenia predicts overall survival in patients with malignant hematological diseases: A meta-analysis. *Clin Nutr* 40: 1155-1160, 2021.
- Kamarajah SK, Bundred J and Tan BHL: Body composition assessment and sarcopenia in patients with gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. *Gastric Cancer* 22: 10-22, 2019.
- Mintziras I, Miligkos M, Wächter S, Manoharan J, Maurer E and Bartsch DK: Sarcopenia and sarcopenic obesity are significantly associated with poorer overall survival in patients with pancreatic cancer: Systematic review and meta-analysis. *Int J Surg* 59: 19-26, 2018.
- Sun G, Li Y, Peng Y, Lu D, Zhang F, Cui X, Zhang Q and Li Z: Can sarcopenia be a predictor of prognosis for patients with non-metastatic colorectal cancer? A systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis* 33: 1419-1427, 2018.
- Bak SH, Kwon SO, Han SS and Kim WJ: Computed tomography-derived area and density of pectoralis muscle associated disease severity and longitudinal changes in chronic obstructive pulmonary disease: A case control study. *Respir Res* 20: 226, 2019.
- Weinberg MS, Shachar SS, Muss HB, Deal AM, Popuri K, Yu H, Nyrop KA, Alston SM and Williams GR: Beyond sarcopenia: Characterization and integration of skeletal muscle quantity and radiodensity in a curable breast cancer population. *Breast J* 24: 278-284, 2018.
- Shachar SS, Deal AM, Weinberg M, Nyrop KA, Williams GR, Nishijima TF, Benbow JM and Muss HB: Skeletal muscle measures as predictors of toxicity, hospitalization, and survival in patients with metastatic breast cancer receiving taxane-based chemotherapy. *Clin Cancer Res* 23: 658-665, 2017.
- Karmali R, Alrifai T, Fughhi IAM, Ng R, Chukkappalli V, Shah P, Basu S, Nathan S, Szymanski-Grant K, Gordon LI, *et al*: Impact of cachexia on outcomes in aggressive lymphomas. *Ann Hematol* 96: 951-956, 2017.
- Camus V, Lanic H, Kraut J, Modzelewski R, Clatot F, Picquenot JM, Contentin N, Lenain P, Groza L, Lemasle E, *et al*: Prognostic impact of fat tissue loss and cachexia assessed by computed tomography scan in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy. *Eur J Haematol* 93: 9-18, 2014.
- Furtner J, Nenning KH, Roetzer T, Gesperger J, Seebrecht L, Weber M, Grams A, Leber SL, Marhold F, Sherif C, *et al*: Evaluation of the temporal muscle thickness as an independent prognostic biomarker in patients with primary central nervous system lymphoma. *Cancers (Basel)* 13: 566, 2021.
- Leone R, Sferruzza G, Calimeri T, Steffanoni S, Conte GM, De Cobelli F, Falini A, Ferreri AJM and Anzalone N: Quantitative muscle mass biomarkers are independent prognosis factors in primary central nervous system lymphoma: The role of L3-skeletal muscle index and temporal muscle thickness. *Eur J Radiol* 143: 109945, 2021.
- Prado CM, Lieffers JR, McCargar LJ, Reiman T, Sawyer MB, Martin L and Baracos VE: Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: A population-based study. *Lancet Oncol* 9: 629-635, 2008.
- Caram MV, Bellile EL, Englesbe MJ, Terjimanian M, Wang SC, Griggs JJ and Couriel D: Sarcopenia is associated with autologous transplant-related outcomes in patients with lymphoma. *Leuk Lymphoma* 56: 2855-2862, 2015.
- Chu MP, Lieffers J, Ghosh S, Belch A, Chua NS, Fontaine A, Sangha R, Turner RA, Baracos VE and Sawyer MB: Skeletal muscle density is an independent predictor of diffuse large B-cell lymphoma outcomes treated with rituximab-based chemoimmunotherapy. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 8: 298-304, 2017.
- Takeoka Y, Sakatoku K, Miura A, Yamamura R, Araki T, Seura H, Okamura T, Koh H, Nakamae H, Hino M and Ohta K: Prognostic Effect of low subcutaneous adipose tissue on survival outcome in patients with multiple myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 16: 434-441, 2016.
- Neto AC, Moraes BDGC, Rocha IMG, Bezerra FA, Medeiros GOC, Alves LBO, Rossetti RAM, Fayh APT, Mariano LCB and Rocha V: Association of sarcopenia with toxicities and survival after autologous hematopoietic stem cell transplantation for adults with lymphomas. *Blood* 132 (Suppl 1): S2158, 2018.
- Zilioli VR, Albano D, Arcari A, Merli F, Coppola A, Besutti G, Marcheselli L, Gramegna D, Muzi C, Manicone M, *et al*: Clinical and prognostic role of sarcopenia in elderly patients with classical Hodgkin lymphoma: A multicentre experience. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 12: 1042-1055, 2021.
- Au PC, Li HL, Lee GK, Li GH, Chan M, Cheung BM, Wong IC, Lee VH, Mok J, Yip BH, *et al*: Sarcopenia and mortality in cancer: A meta-analysis. *Osteoporos Sarcopenia* 7 (Suppl 1): S28-S33, 2021.
- Besutti G, Massaro F, Bonelli E, Braglia L, Casali M, Versari A, Ligabue G, Pattacini P, Cavuto S, Merlo DF, *et al*: Prognostic impact of muscle quantity and quality and fat distribution in diffuse large B-cell lymphoma patients. *Front Nutr* 8: 620696, 2021.
- Hacker UT, Hasenclever D, Linder N, Stocker G, Chung HC, Kang YK, Moehler M, Busse H and Lordick F: Prognostic role of body composition parameters in gastric/gastroesophageal junction cancer patients from the EXPAND trial. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 11: 135-144, 2020.
- Nipp RD, Fuchs G, El-Jawahri A, Mario J, Troschel FM, Greer JA, Gallagher ER, Jackson VA, Kambadakone A, Hong TS, *et al*: Sarcopenia is associated with quality of life and depression in patients with advanced cancer. *Oncologist* 23: 97-104, 2018.
- Moullignier A, Lamirel C, Picard H, Lebrette MG, Amiel C, Hamidi M, Polivka M, Mikol J, Cochereau I and Pialoux G: Long-term AIDS-related PCNSL outcomes with HD-MTX and combined antiretroviral therapy. *Neurology* 89: 796-804, 2017.
- Lin CH, Yang CF, Yang HC, Fay LY, Yeh CM, Kuan AS, Wang HY, Gau JP, Hsiao LT, Chiou TJ, *et al*: Risk prediction for early mortality in patients with newly diagnosed primary CNS lymphoma. *J Cancer* 10: 3958, 2019.
- Martin L, Birdsell L, Macdonald N, Reiman T, Clandinin MT, McCargar LJ, Murphy R, Ghosh S, Sawyer MB and Baracos VE: Cancer cachexia in the age of obesity: Skeletal muscle depletion is a powerful prognostic factor, independent of body mass index. *J Clin Oncol* 31: 1539-1547, 2013.
- Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, Jatoi A, Loprinzi C, MacDonald N, Mantovani G, *et al*: Definition and classification of cancer cachexia: An international consensus. *Lancet Oncol* 12: 489-495, 2011.
- Taguchi S, Nakagawa T and Fukuhara H: Inconsistencies in currently used definitions of sarcopenia in oncology. *Ann Oncol* 31: 318-319, 2020.
- Rutten IJG, Ubachs J, Kruitwagen RFP, Beets-Tan RGH, Olde Damink SWM and Van Gorp T: Psoas muscle area is not representative of total skeletal muscle area in the assessment of sarcopenia in ovarian cancer. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 8: 630-638, 2017.



This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) License.

Prognostic Impact of Quality and Distribution of Adipose Tissue in Patients With Primary Central Nervous System Lymphoma

MATTES HINNERICHS¹, VINCENZO FERRARO¹, VANJA ZEREMSKI², DIMITRIOS MOUGIAKAKOS², JAZAN OMARI¹, MACIEJ PECH¹, CAROLINE BÄR¹, ANDREAS WIENKE^{3,4}, SYLVIA SAALFELD^{5,6}, ALEXANDRA STROBEL^{3,4}, ALEXEY SUROV¹, HANS JONAS MEYER^{7*} and DENISE WOLLESCHAK^{2*}

¹Department of Radiology and Nuclear Medicine, Otto-von-Guericke University Magdeburg, Magdeburg, Germany;

²Department of Hematology and Oncology, Otto-von-Guericke University Magdeburg, Magdeburg, Germany;

³Institute of Medical Epidemiology, Biostatistics, and Informatics,

Martin-Luther-University Halle-Wittenberg, Halle (Saale), Germany;

⁴Profile Area Clinical Studies & Biostatistics, Martin-Luther-University Halle-Wittenberg, Halle (Saale), Germany;

⁵Department for Simulation and Graphics, University of Magdeburg, Magdeburg, Germany;

⁶Research Campus STIMULATE, Magdeburg, Germany;

⁷Diagnostic and Interventional Radiology, University of Leipzig, Leipzig, Germany

Abstract. Background/Aim: Body composition assessment has shown promising results as a prognostic biomarker as depicted by cross-sectional imaging of several tumor entities including lymphomas. The present study sought to elucidate the prognostic relevance of subcutaneous and visceral fat tissue (SAT and VAT) in patients with primary central nervous system lymphoma (PCNSL). Patients and Methods: Overall, 74 patients (36 female patients, 46.7%) with a mean age of 64.2±12.8 years (range=23-81 years) were identified in the database with sufficient clinical and imaging data and included into this retrospective study. Fat area assessment was performed on one axial slice on L3-height derived from staging computed tomography (CT) images. Subcutaneous, visceral, and intramuscular adipose tissues (SAT, VAT, IMAT) were estimated. Also, density of SAT, VAT, and IMAT were estimated. Finally, the ratio VAT/SAT (VSR) was calculated. Overall and progression-free survival (OS and PFS) were

used as study end points. Results: In the observation period, overall, 47 patients (63.5%) died. Mean OS was 33.8±45.4 months and mean PFS was 26.6±42.7 months. The mean VAT value was 162±99.5 cm², the mean SAT was 202.4±103.3 cm², the mean VSR was 0.92±0.69. The hazard ratios (HRs) for overall survival were 0.87 for high VAT, 1.52 for SAT, and 0.73 for VSR in univariable analysis. For PFS it was 0.24 for VAT, 1.11 for SAT, and 1.07 for VSR. No values achieved statistical significance. Similar results were shown in Kaplan-Meier analysis for OS and PFS, respectively. Conclusion: Parameters of adipose tissue are not associated with OS and PFS in patients with PCNSL.

Primary central nervous system (CNS) lymphoma (PCNSL) is an aggressive extra-nodal lymphoma exclusively involving the brain, spinal cord, cranial nerves, leptomeninges, and eyes (1, 2). Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) is the most common subtype of this entity (1, 2). The incidence of PCNSL appears to be increasing in recent years according to epidemiological studies with an age-adjusted incidence of PCNSL of 0.16 per 100,000 (2). The highest rates were observed among older patients above 65 years.

CNS infiltration secondary to systemic DLBCLs or lymphomas occurring in immunodeficient patients is excluded from this disease entity and has a different prognosis (1, 2). To exclude other lymphoma types with a secondary CNS infiltration and intraocular involvement, several diagnostic examinations, including a computed tomography (CT) are performed for staging purposes (1-3). Conventional therapy for PCNSL is still divided into induction and consolidation phase with high dose methotrexate combined with rituximab and temozolomide (1).

*These Authors contributed equally to this work.

Correspondence to: Professor Alexey Surov, Department of Radiology and Nuclear Medicine, Otto-von-Guericke University Magdeburg, Magdeburg, 39108 Germany. Tel: +49 3916701, e-mail: Alexey.Surov@med.ovgu.de

Key Words: Body composition, visceral fat tissue, CT, cerebral lymphoma.



This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY-NC-ND) 4.0 international license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0>).

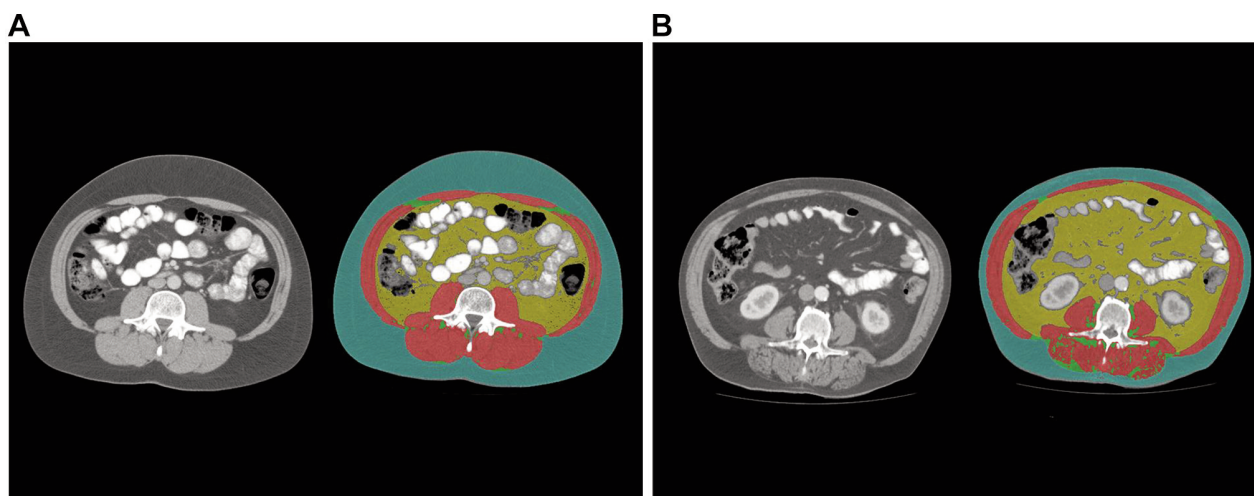


Figure 1. Estimation of adipose tissues: visceral adipose tissue (VAT, yellow colored), subcutaneous adipose tissue (SAT, green colored), intramuscular adipose tissue (IMAT, clear green colored). Skeletal muscles are colored in red. A) Representative images from patients with low VAT and SAT. B) Representative images from patients with high VAT and SAT.

An emergent research field is body composition assessment utilizing cross-sectional imaging (4-7). By this approach, skeletal muscle area and fat areas can be calculated, which are important to assess sarcopenia and visceral obesity (6, 7). This is especially useful as the cross-sectional imaging is performed for diagnostic staging purposes and could, by this analysis, provide novel biomarkers without any further costs or radiation exposure.

There is growing evidence that these parameters are of predictive and prognostic relevance throughout oncology (4-8). Moreover, sarcopenia/low skeletal muscle mass (LSMM) can be a factor for treatment toxicity of chemotherapy and should be acknowledged as an important factor in oncologic patients (9). The importance of sarcopenia and visceral obesity as independent prognostic factors for oncologic patients is increasingly based on large studies and meta-analyses (4-7). However, there is still paucity of data regarding these novel CT-defined body composition parameters in patients with PCNSL. Therefore, the present study sought to elucidate the prognostic capabilities of CT-defined fat areas in PCNSL on overall and progression-free survival (OS, PFS).

Patients and Methods

Patient acquisition. This retrospective study was approved by the institutional review board. All patients with PCNSL were retrospectively assessed in one university hospital. Overall, 74 patients (36 female patients, 46.7%) with a mean age of 64.2 ± 12.8 years (range=23-81 years) were identified in the database with sufficient clinical and imaging data. All PCNSLs were histopathologically confirmed by stereotactic biopsy before admission of steroids.

Clinical parameters. For clinical parameters, the following parameters were retrieved from the clinical records. OS was defined as the survival within the observation period. PFS was determined as the time frame up to growth progression of the PCNSL, as defined by magnetic resonance imaging (MRI).

Treatment regimes typically recommended included systemic therapy for patients suitable for or capable of tolerating high doses of chemotherapy, whereas for unfit patients, 24-36 Gy of whole brain radiotherapy (WBRT) with a boost to gross disease for a total of 45 Gy is indicated. The first recommendation is high dose-methotrexate (MTX) at 8 g/m^2 with rituximab (R) and temozolomide or a reduced dose of 3.5 g/m^2 MTX with R, vincristine and procarbazine (R-MVP) as well as WBRT (1-3).

Imaging technique. All CT scans were obtained on a multidetector CT scanner (Siemens Somatom Definition AS+, Siemens Healthcare, Germany or Canon Aquilion Prime, Canon Medical Systems, Ottawa, Japan). Patients were positioned in supine position. The CT protocol was as follows: acquisition slice thickness 1 mm with 5 mm reconstructions, tube voltage 120 kV, automatic tube current modulation, pitch factor 1.2, collimation 0.6 mm.

Imaging acquisition was performed prior to therapy initiation. All images were assessed in consensus by two experienced radiologists (VF and AS) who were blinded to the clinical course of the patients. Measurements were performed on axial images at the L3 level in the soft tissue window (window of 45 to 250 HU) on a dedicated workstation (Infiniti PACS, Version 3.0, Infiniti Healthcare, Korea).

Subcutaneous, visceral, and intramuscular adipose tissues (SAT, VAT, IMAT) were semiautomatically measured with the freely available ImageJ software 1.48v (National Institutes of Health Image program). Also, density of SAT, VAT and IMAT were estimated. Finally, the ratio VAT/SAT (VSR) was calculated. One axial slide on the mid of the third lumbar vertebral (L3) was used, as it is commonly performed in the literature (6-8). The fat area was semiautomatically measured using the HU threshold levels of -190 and -30 HU, as proposed in similar studies (6-8).

Table I. Comparison of the investigated fat parameters between survivors and non-survivors.

Values	Survivors	Non-survivors	p-Value
VAT (cm ²)	178.29±104.84	155.87±97.14	0.36
SAT (cm ²)	189.98±119.51	210.51±95.13	0.43
TAT	385.59±185.89	381.43±158.49	0.92
IMAT (cm ²)	17.32±11.99	15.41±9.00	0.49
VSR (unitless)	1.12±0.79	0.84±0.64	0.11
VATI (cm ² /m ²)	59.48±32.29	53.43±32.31	0.45
SATI (cm ² /m ²)	65.54±41.63	74.34±36.31	0.35
TATI (cm ² /m ²)	130.92±61.37	133.22±57.30	0.87
IMAT density (HU)	-61.64±5.27	-61.10±4.96	0.67
VAT density (HU)	-94.44±8.01	-94.59±8.28	0.94
SAT density (HU)	-96.86±9.32	-99.56±7.89	0.20

HU: Hounsfield units; VAT: visceral adipose tissue; SAT: subcutaneous adipose tissue; TAT: total adipose tissue; IMAT: intramuscular adipose tissue; VSR: visceral subcutaneous ratio; VATI: visceral adipose tissue index; SATI: subcutaneous adipose tissue index; TATI: total adipose tissue index.

The proposed threshold value of 100 cm² was utilized as a cut-off value to determine visceral obesity, as used in previous studies (6-8). High SAT was defined as 100 cm² and high VSR was defined as 1.1. Figure 1 displays images from two representative patients with different fat area contents for illustrative purposes.

Statistical analysis. The statistical analysis and graphics creation were performed using SPSS (IBM SPSS Statistics for Windows, version 225.0: IBM, New Armonk, NY, USA). Collected data were evaluated by means of descriptive statistics (absolute and relative frequencies). Group differences were calculated with the Mann-Whitney and Fisher exact tests, when suitable. Kaplan-Meier curves were used for survival analysis. In all instances, *p*-values <0.05 were considered to indicate statistical significance.

Results

During the observation period, overall, 47 patients (63.5%) died. In the overall patient sample, the mean OS was 33.8±45.4 months and the mean PFS was 26.6±42.7 months. Table I provides an overview of the investigated fat parameters according to survival.

An overview of the investigated fat parameters in accordance with OS and PFS is given in Table II and Table III. None of the analyzed parameters of the adipose tissue differed between the subgroups.

For patients with visceral obesity, the mean OS was 40 months, whereas for patients without it was 12 months (*p*=0.65). For patients with high SAT, the mean OS was 25 months and for those with normal SAT it was 14 months (*p*=0.39). Finally, patients with high VSR had a mean OS of 28 months and in patients with normal VSR, the mean OS was 13 months (*p*=0.39).

Regarding PFS, patients with visceral obesity had a mean PFS of 4 months and it was 5 months in patients with normal

Table II. Associations between parameters of adipose tissue and overall survival (univariable analysis).

Parameters	HR	95%CI	p-Value
VAT high vs. low	0.87	(0.47-1.62)	0.65
VSR high vs. low	0.73	(0.35-1.52)	0.40
SAT high vs. low	1.52	(0.58-3.99)	0.40
VAT (metric)	1.00	(0.997-1.0003)	0.93
SAT (metric)	1.001	(0.998-1.003)	0.52
TAT (metric)	1.00	(0.999-1.002)	0.69
IMAT (metric)	1.01	(0.98-1.04)	0.59
VSR (metric)	0.85	(0.51-1.40)	0.51
VATI (metric)	1.00	(0.99-1.009)	0.95
SATI (metric)	1.003	(0.996-1.01)	0.43
TATI (metric)	1.001	(0.996-1.006)	0.60
IMAT HU (metric)	1.02	(0.96-1.08)	0.51
VAT HU (metric)	1.002	(0.97-1.04)	0.89
SAT HU (metric)	0.99	(0.96-1.02)	0.54

HU: Hounsfield units; VAT: visceral adipose tissue; SAT: subcutaneous adipose tissue; TAT: total adipose tissue; IMAT: intramuscular adipose tissue; VSR: visceral subcutaneous ratio; VATI: visceral adipose tissue index; SATI: subcutaneous adipose tissue index; TATI: total adipose tissue index.

Table III. Associations between parameters of adipose tissue and progression-free survival (univariable analysis).

Values	HR	95%CI	p-Value
VAT high vs. low	0.24	(0.68-2.25)	0.48
VSR high vs. low	1.07	(0.58-1.96)	0.84
SAT high vs. low	1.11	(0.50-2.48)	0.79
VAT (metric)	1.00	(0.997-1.0003)	0.93
SAT (metric)	1.001	(0.998-1.003)	0.52
TAT (metric)	1.00	(0.999-1.002)	0.69
IMAT (metric)	1.01	(0.98-1.04)	0.59
VSR (metric)	0.85	(0.51-1.40)	0.51
VATI (metric)	1.00	(0.99-1.009)	0.95
SATI (metric)	1.003	(0.996-1.01)	0.43
TATI (metric)	1.001	(0.996-1.006)	0.60
IMAT HU (metric)	1.02	(0.96-1.08)	0.51
VAT HU (metric)	1.002	(0.97-1.04)	0.89
SAT HU (metric)	0.99	(0.96-1.02)	0.54

HU: Hounsfield units; VAT: visceral adipose tissue; SAT: subcutaneous adipose tissue; TAT: total adipose tissue; IMAT: intramuscular adipose tissue; VSR: visceral subcutaneous ratio; VATI: visceral adipose tissue index; SATI: subcutaneous adipose tissue index; TATI: total adipose tissue index.

VAT (*p*=0.46). Patients with high SAT achieved a mean PFS of 5 months and patients with normal SAT had a mean PFS of 4 months (*p*=0.78). Finally, patients with high VSR showed a mean PFS of 4 months and in patients with normal VSR it was 5 months (*p*=0.83). The Kaplan-Meier curves display the survival data (Figure 2 and Figure 3).

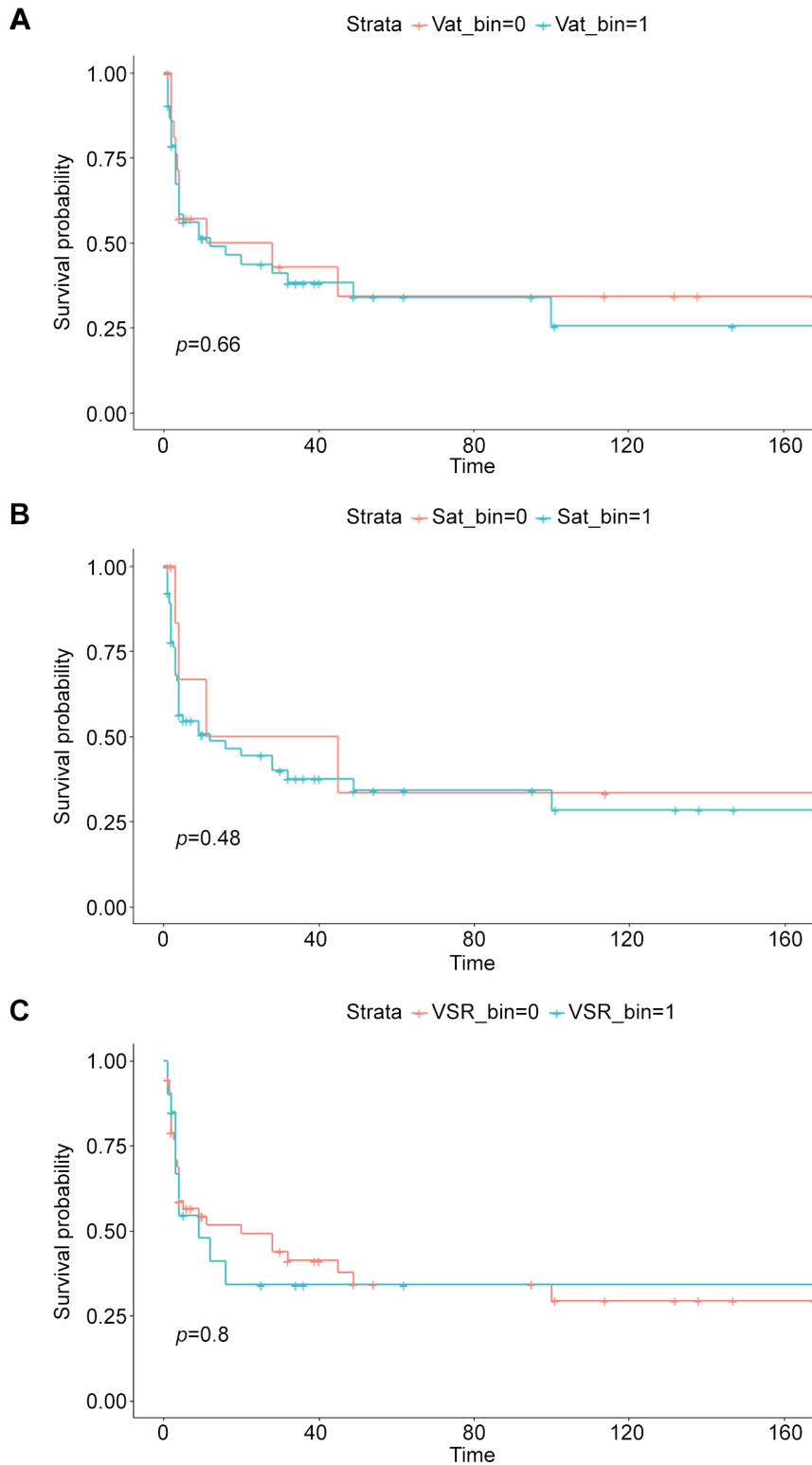


Figure 2. Kaplan-Meier curves of the overall survival of patients with different adipose tissue contents. A) Patients with high (green) and normal VAT (blue) ($p=0.66$). B) Patients with high (green) and normal (blue) SAT. There was no statistically significant difference between the groups ($p=0.48$). C) Patients with high (green) and normal (blue) VSR ($p=0.80$).

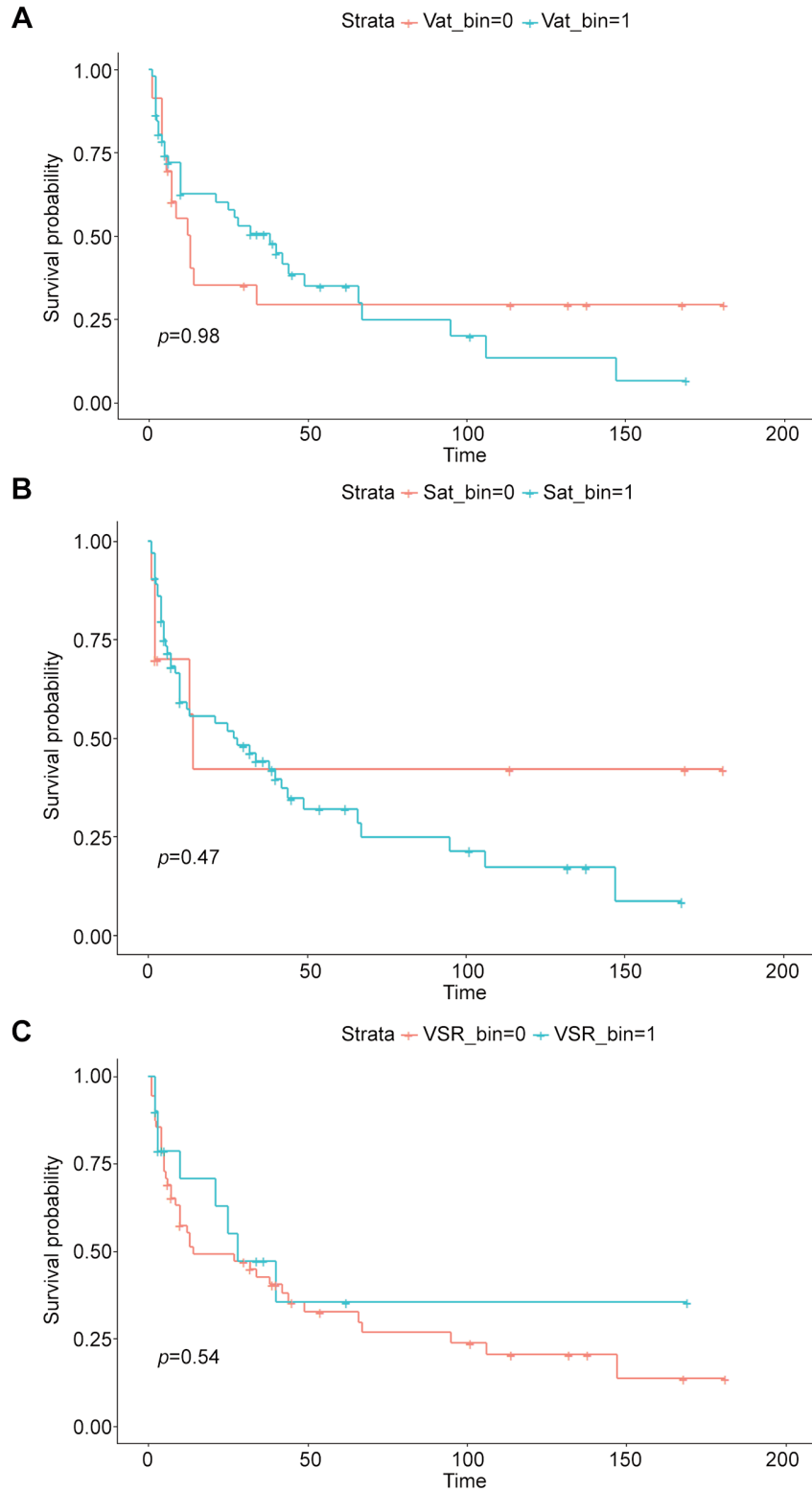


Figure 3. Kaplan-Meier curves of the progression-free survival of patients with different adipose tissue contents. A) Patients with high (green) and normal (blue) VAT ($p=0.98$). B) Patients with high (green) and normal (blue) SAT ($p=0.47$). C) Patients with high (green) and normal (blue) VSR ($p=0.54$).

Discussion

This study employed CT-defined body composition to elucidate its possible prognostic relevance in PCNSL. As a key finding, there were no statistically significant differences between patients with high fat areas compared to those with low fat areas for SAT as well as VAT. Therefore, parameters of adipose tissue cannot be used as biomarkers in PCNSL.

There has been a plethora of studies investigating the prognostic relevance of LSMM and visceral fat areas throughout different medical areas with predominance in oncology (4-8).

A large umbrella analysis studied associations between LSMM and oncological prognosis and identified a pooled odds ratio of 1.97 (95%CI=1.45-2.68) based on 3 studies comprising overall 1,123 patients for non-relapse mortality (4).

The included studies investigated lymphomas as well as leukemia patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation (10). Treatment regimes differed significantly from extracranial hematological disorders. That is why, there is definite need to investigate the associations between body composition parameters and survival data in PCNSL.

LSMM is established as an independent risk factor for postoperative complications, especially in abdominal surgery (11). In several tumor entities, such as gastric and pancreatic cancer, there is a clear link between visceral obesity and short- and long-term complications after surgical treatment (11).

Visceral obesity, defined as a high visceral fat area above 100 cm², was identified to be another important prognostic factor derived from CT images (11). This threshold was used in most studies to dichotomize the VAT parameter. However, there are also other approaches such as tertiles or using the VAT as a metric parameter. In the clinic, it can be better used using a dichotomized approach.

As such, in the study by Shin *et al.* investigating 156 patients with DLBCL undergoing R-CHOP treatment, they employed a threshold value of the third tertile (12). With this approach, strong associations between high VAT and PFS as well as OS could be identified (HR=2.13, 95%CI=1.12-4.0 and HR=2.66, 95%CI=1.30-5.44, respectively) (12). Notably, VAT assessment was strongly associated with survival, whereas conventional BMI was not. This finding emphasizes that CT-based body composition provided novel data beyond clinical data.

In another study that analyzed multiple myeloma, the subcutaneous fat area was associated with a poor OS (HR=4.05; $p=0.02$), whereas visceral fat area was not (13). Therefore, one can assume that for different hematological disorders, different body composition parameters should be identified and utilized in clinical routine.

In PCNSL, established prognostic factors have been proposed by the International Extranodal Lymphoma Study group comprising age, Eastern Cooperative Oncology Group

performance status (ECOG PS), serum lactate dehydrogenase (LDH) levels, cerebrospinal fluid (CSF) protein concentration, and involvement of deep brain structures (14, 15). The Memorial Sloan Kettering Cancer Center prognostic score utilizes age and Karnofsky performance status as important features. For imaging, the apparent diffusion coefficient value (ADC) derived from MRI seems to be a promising imaging biomarker, which can provide additional prognostic value (16).

LSMM is another relevant factor in ICNSL. So far, it has been shown that PFS (HR=4.40, 95%CI=1.66-11.61, $p=0.003$) and OS (HR=3.16, 95%CI=1.09-9.11) were associated with LSMM defined by CT on L3 level as well as temporal muscle thickness derived by brain MRI (17). One can conclude that the effects of sarcopenia are more important regarding the prognosis in PCNSL compared to fat areas, as sarcopenia is a key factor of chemotoxicity, which can lead to changes in systemic treatment.

Similar results have also been reported in gastric cancer patients undergoing palliative systemic treatment (18). So far, VAT has not been found to predict prognosis in gastric cancer (18).

The present study is not free from limitations. First, it is a retrospective analysis of one center, and there may be selection bias. Second, the time delay between CT imaging and treatment differed. However, the effect of treatment on body composition might be neglected in a short time frame. Third, treatment regimes differed between the patients, which reflects the daily clinical routine.

In conclusion, parameters of adipose tissue are not associated with OS and PFS in patients with PCNSL.

Conflicts of Interest

The Authors report no conflicts of interest concerning this study.

Authors' Contributions

MH, VF, HJM, VZ, DM, JO, MP, and AS designed the study and analysis. Clinical data were acquired by MH, KM, ERS, JR, and MRA. The study was supervised by AS, DW, AW, SS, and AS. The manuscript was prepared by AS with input from all Authors.

References

- Schaff LR and Grommes C: Primary central nervous system lymphoma. *Blood*, 2021. PMID: 34699590. DOI: 10.1182/blood.2020008377
- Yuan Y, Ding T, Wang S, Chen H, Mao Y and Chen T: Current and emerging therapies for primary central nervous system lymphoma. *Biomark Res* 9(1): 32, 2021. PMID: 33957995. DOI: 10.1186/s40364-021-00282-z
- Tateishi K, Miyake Y, Nakamura T and Yamamoto T: Primary central nervous system lymphoma: clinicopathological and genomic insights for therapeutic development. *Brain Tumor*

- Pathol 38(3): 173-182, 2021. PMID: 34255226. DOI: 10.1007/s10014-021-00408-z
- 4 Xia L, Zhao R, Wan Q, Wu Y, Zhou Y, Wang Y, Cui Y, Shen X and Wu X: Sarcopenia and adverse health-related outcomes: An umbrella review of meta-analyses of observational studies. *Cancer Med* 9(21): 7964-7978, 2020. PMID: 32924316. DOI: 10.1002/cam4.3428
 - 5 Borggreve AS, den Boer RB, van Boxel GI, de Jong PA, Veldhuis WB, Steenhagen E, van Hillegersberg R and Ruurda JP: The predictive value of low muscle mass as measured on CT scans for postoperative complications and mortality in gastric cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Med* 9(1): 199, 2020. PMID: 31940770. DOI: 10.3390/jcm9010199
 - 6 Yang Z, Zhou X, Ma B, Xing Y, Jiang X and Wang Z: Predictive value of preoperative sarcopenia in patients with gastric cancer: a meta-analysis and systematic review. *J Gastrointest Surg* 22(11): 1890-1902, 2018. PMID: 29987739. DOI: 10.1007/s11605-018-3856-0
 - 7 Albano D, Messina C, Vitale J and Sconfienza LM: Imaging of sarcopenia: old evidence and new insights. *Eur Radiol* 30(4): 2199-2208, 2020. PMID: 31834509. DOI: 10.1007/s00330-019-06573-2
 - 8 Prado CM, Lieffers JR, McCargar LJ, Reiman T, Sawyer MB, Martin L and Baracos VE: Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study. *Lancet Oncol* 9(7): 629-635, 2008. PMID: 18539529. DOI: 10.1016/S1470-2045(08)70153-0
 - 9 Surov A, Pech M, Gessner D, Mikusko M, Fischer T, Alter M and Wienke A: Low skeletal muscle mass is a predictor of treatment related toxicity in oncologic patients. A meta-analysis. *Clin Nutr* 40(10): 5298-5310, 2021. PMID: 34536638. DOI: 10.1016/j.clnu.2021.08.023
 - 10 Jia S, Qiao R, Xiao Y, Qin D, Zhao W, Zhao Y, Liu X and Dong B: Prognostic value of sarcopenia in survivors of hematological malignancies undergoing a hematopoietic stem cell transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer* 28(8): 3533-3542, 2020. PMID: 32090284. DOI: 10.1007/s00520-020-05359-3
 - 11 Saravana-Bawan B, Goplen M, Alghamdi M and Khadaroo RG: The relationship between visceral obesity and post-operative complications: a meta-analysis. *J Surg Res* 267: 71-81, 2021. PMID: 34130241. DOI: 10.1016/j.jss.2021.04.034
 - 12 Shin DY, Kim A, Byun BH, Moon H, Kim S, Ko YJ, Kim MJ, Lee HR, Kang HJ, Na II, Park S, Lee SS and Yang SH: Visceral adipose tissue is prognostic for survival of diffuse large B cell lymphoma treated with frontline R-CHOP. *Ann Hematol* 95(3): 409-416, 2016. PMID: 26658607. DOI: 10.1007/s00277-015-2571-0
 - 13 Takeoka Y, Sakatoku K, Miura A, Yamamura R, Araki T, Seura H, Okamura T, Koh H, Nakamae H, Hino M and Ohta K: Prognostic effect of low subcutaneous adipose tissue on survival outcome in patients with multiple myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 16(8): 434-441, 2016. PMID: 27263047. DOI: 10.1016/j.clml.2016.04.010
 - 14 Ferreri AJ, Blay JY, Reni M, Pasini F, Spina M, Ambrosetti A, Calderoni A, Rossi A, Vavassori V, Conconi A, Devizzi L, Berger F, Ponzoni M, Borisch B, Tinguely M, Cerati M, Milani M, Orvieto E, Sanchez J, Chevreau C, Dell'Oro S, Zucca E and Cavalli F: Prognostic scoring system for primary CNS lymphomas: the International Extranodal Lymphoma Study Group experience. *J Clin Oncol* 21(2): 266-272, 2003. PMID: 12525518. DOI: 10.1200/JCO.2003.09.139
 - 15 Han CH and Batchelor TT: Diagnosis and management of primary central nervous system lymphoma. *Cancer* 123(22): 4314-4324, 2017. PMID: 28950405. DOI: 10.1002/cncr.30965
 - 16 Baek DW, Cho HJ, Bae JH, Sohn SK and Moon JH: Apparent diffusion coefficient as a valuable quantitative parameter for predicting clinical outcomes in patients with newly diagnosed primary CNS lymphoma. *Blood Res* 55(2): 99-106, 2020. PMID: 32408414. DOI: 10.5045/br.2020.2020032
 - 17 Leone R, Sferruzza G, Calimeri T, Steffanoni S, Conte GM, De Cobelli F, Falini A, Ferreri AJM and Anzalone N: Quantitative muscle mass biomarkers are independent prognosis factors in primary central nervous system lymphoma: The role of L3-skeletal muscle index and temporal muscle thickness. *Eur J Radiol* 143: 109945, 2021. PMID: 34492625. DOI: 10.1016/j.ejrad.2021.109945
 - 18 Hacker UT, Hasenclever D, Linder N, Stocker G, Chung HC, Kang YK, Moehler M, Busse H and Lordick F: Prognostic role of body composition parameters in gastric/gastroesophageal junction cancer patients from the EXPAND trial. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 11(1): 135-144, 2020. PMID: 31464089. DOI: 10.1002/jcsm.12484

Received August 14, 2022
 Revised August 24, 2022
 Accepted August 25, 2022

6 Danksagung

Danken möchte ich an erster Stelle meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Alexey Surov für seine Unterstützung und Begleitung der Arbeit, von der Konzeption bis zur Abgabe. Ohne seine Begeisterung und Einsatz für die Forschung und seine Doktoranden wäre diese Dissertation nicht möglich gewesen.

PD Dr.-Ing. habil. Sylvia Saalfeld und Robert Kreher danke ich vielmals für ihre unschätzbare Hilfe und ihre weitreichende Expertise bei allen informatischen und technischen Fragestellungen.

Ein besonderer Dank sei zudem Vincenzo Ferraro gewidmet für seine fleißige Unterstützung.

Mein Dank gilt zudem Anna, Marie-Fee und Max sowie den übrigen Doktoranden, mit denen ich in den letzten 6 Jahren viele gemeinsame Stunden im Labor wie auch im Privaten verbringen durfte, für die tolle symbiotische Zusammenarbeit sowie die stets gute und optimistische Grundstimmung, die über so manchen unerwarteten Rückschlag hinweghalf. Zudem möchte ich all meinen eifrigen Korrekturlesern für jedes einzelne Satzzeichen danken.

Meiner Frau Franka danke ich für den unerschütterlichen Humor und die wahren Worte zu den richtigen Zeiten.

Abschließend bedanke ich mich bei meinen Eltern, meinem Bruder und meinen Großeltern, sowie meiner gesamten übrigen Familie für den jahrelangen Rückhalt, ohne den ich diesen Weg nicht hätte gehen können.

7 Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

„Deep-Learning-basierte automatisierte Segmentierung der Muskelmasse auf Höhe LWK3 und Evaluation des Einflusses von Sarkopenie und Körperfettverteilung auf die Prognose von Patienten mit primären ZNS-Lymphomen“

in der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin der Medizinischen Fakultät des Universitätsklinikums Magdeburg mit Unterstützung durch Prof. Dr. med. Alexey Surov ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe. Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden. Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht.

Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, den 12. Oktober 2022

8 Erklärung zur strafrechtlichen Verurteilung

Ich erkläre hiermit, nicht wegen einer Straftat verurteilt worden zu sein, die Wissenschaftsbezug hat.

Magdeburg, den 12. Oktober 2022

9 Darstellung des Bildungsweges

Persönliche Daten:

Name: Mattes Simon Hinnerichs
Geburtsdatum: 04.03.1995
Geburtsort: Erfurt
Familienstand: verheiratet
Staatsangehörigkeit: deutsch

Bildungsweg:

2001 - 2005 Thomas-Mann-Grundschule Erfurt
2005 - 2009 Evangelisches Ratsgymnasium Erfurt
2009 - 2013 Mathematisch/Naturwissenschaftlicher Spezialschulteil des Albert-Schweitzer-Gymnasiums Erfurt, Abschluss: Abitur
2013 - 2019 Studium der Humanmedizin an der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Abschluss: 3. Staatsexamen

Famulaturen:

02/2016 - 03/2016 Endokrinologie/Diabetologie - Helios Klinikum Erfurt
09/2016 - 10/2016 Notfallmedizin - Städtisches Klinikum Magdeburg
02/2017 - 03/2017 Kardiologie - Universitätsklinikum Magdeburg
03/2017 - 03/2017 Nephrologie - Universitätsklinikum Magdeburg
08/2017 - 09/2017 Allgemeinmedizin - Hausarztpraxis Dr. med. Angelika Brandt
02/2018 - 03/2018 Nuklearmedizin - Universitätsklinikum Magdeburg

Praktisches Jahr:

11/2018 - 01/2019 Gefäßchirurgie - Universitätsklinikum Magdeburg
01/2019 - 03/2019 Unfallchirurgie - Universitätsklinikum Magdeburg
03/2019 - 05/2019 Kardiologie/Intensivmedizin - Städtisches Klinikum Dresden
05/2019 - 06/2019 Diabetologie - Städtisches Klinikum Dresden
07/2019 - 10/2019 Radiologie - Städtisches Klinikum Dresden

Ärztliche Tätigkeit:

06/2020 - heute Assistenzarzt - Universitätsklinik für Radiologie und Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Magdeburg A.ö.R.

Magdeburg, den 12. Oktober 2022