

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

Parameter der Körperzusammensetzung als Prädiktoren von  
Morbus Crohn und gastrointestinalen Tumorentitäten

# **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 Felix Barajas Ordonez

aus Bogota (Kolumbien)

Magdeburg 2023

Klinikdirektor: Professor Dr. med. Maciej Pech

Betreuer: Professor Dr. med. Alexey Surov

## Bibliographische Beschreibung

Barajas Ordonez, Felix:

Parameter der Körperzusammensetzung als Prädiktoren von Morbus Crohn und gastrointestinalen Tumorentitäten. - 2023. - 88 Bl., 10 Abb., 10 Tab., 0 Anl.

Hiermit wird darauf hingewiesen, dass Teile der vorliegenden, kumulativen Doktorarbeit in Form der folgenden Publikationen veröffentlicht wurden:

1) **Barajas Ordonez F**, Melekh B, Rodríguez-Feria P, Melekh O, Thormann M, Damm R, Omari J, Pech M, Surov A. Body composition predictors of complicated Crohn's disease. Dig Dis. 2023 Jan 31. doi: 10.1159/000529426. Epub ahead of print. PMID: 36720207.

*(nachfolgend Originalarbeit 1 genannt)*

2) **Barajas Ordonez F**, Melekh B, Rodríguez-Feria P, Damm R, Thormann M, March C, Omari J, Pech M, Surov A. Parameters of body composition and creeping fat are associated with activity of Crohn's disease. Magn Reson Imaging. 2023 Jan 10;98:1-6. doi: 10.1016/j.mri.2023.01.005. Epub ahead of print. PMID: 36634829.

*(nachfolgend Originalarbeit 2 genannt)*

3) Thormann M, Hinnerichs M, **Barajas Ordonez F**, Saalfeld S, Perrakis A, Croner R, Omari J, Pech M, Zamsheva M, Meyer HJ, Wienke A, Surov A. Sarcopenia is an Independent Prognostic Factor in Patients With Pancreatic Cancer - a Meta-analysis. Acad Radiol. 2022 Dec 21:S1076-6332(22)00581-5. doi: 10.1016/j.acra.2022.10.025. Epub ahead of print. PMID: 36564257.

*(nachfolgend Originalarbeit 3 genannt)*

---

Die veröffentlichten Publikationen sind in der Dissertation (unter 8.) aufgeführt.

## Kurzreferat

Die radiologische Diagnostik ist ein essenzieller Bestandteil zur Charakterisierung der Komplikationen des Morbus Crohn (MC). Obwohl MC durch eine Hypertrophie des viszeralen Fettgewebes (VAT) und creeping fat (CrF) gekennzeichnet ist, hat sich ihre strukturierte Erfassung im klinischen Alltag nicht etabliert. Bei der Originalarbeit 1 handelt es sich um die bisher größte retrospektive Magnetresonanztomographie (MRT)-basierte Studie zur Analyse der Parameter der Körperzusammensetzung, CrF und ihrer Assoziation mit MC-Komplikationen. Bei der Originalarbeit 2 handelt es sich um die bisher umfangreichste retrospektive Studie der Parameter der Körperzusammensetzung, CrF und MC-Krankheitsaktivität, gemessen anhand des *MR-Index of Activity* (MaRIA)-Wertes. Die Parameter der Körperzusammensetzung, insbesondere Sarkopenie zeigen sich in den letzten Jahren zunehmend als prognostische Faktoren für das Gesamtüberleben (OS) und postoperative Komplikationen in verschiedenen gastrointestinalen Tumorentitäten. Die Originalarbeit 3 ist die erste Metaanalyse, die den Zusammenhang zwischen Sarkopenie und klinischen Endpunkten in palliativen und kurativen Settings bei Patienten mit duktalem Adenokarzinom des Pankreas (PDAC) analysiert. Die Ergebnisse der Originalarbeit 1 zeigten, dass das Vorkommen von Fisteln mit CrF und einem erhöhten Verhältnis von VAT zu subkutanem Fettgewebe (VAT/SAT) signifikant assoziiert ist. Die Originalarbeit 2 zeigte, dass CrF mit einer schwereren MC-Aktivität signifikant assoziiert ist. Die Originalarbeit 3 ergab, dass Sarkopenie bei Patienten mit PDAC in palliativen und kurativen Settings signifikant mit dem OS assoziiert ist.

## Schlüsselwörter:

Magnetresonanztomographie, Morbus Crohn, viszerales Fettgewebe, subkutanes Fettgewebe, Sarkopenie, duktales Adenokarzinom des Pankreas.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. EINFÜHRUNG</b> .....	<b>9</b>
1.1 CHRONISCH ENTZÜNDLICHE DARMERKRANKUNG UND MONTREAL-KLASSIFIKATION (ORIGINALARBEIT 1 UND 2) .....	9
1.2. MORBUS CROHN UND BEURTEILUNG DER KOMPLIKATIONEN (ORIGINALARBEIT 1 UND 2) .....	9
1.3. MAGNETRESONANZ-ENTEROGRAPHIE BASIERTE QUANTIFIZIERUNG DER AKTIVITÄT DES MORBUS CROHN (ORIGINALARBEIT 1 UND 2).....	10
1.4. PARAMETER DER KÖRPERZUSAMMENSETZUNG UND GASTROINTESTINALE ERKRANKUNGEN (ORIGINALARBEIT 1, 2 UND 3) ..	10
1.4.1. FETTGEWEBE (ORIGINALARBEIT 1, 2 UND 3) .....	10
1.4.2. FETTGEWEBE UND MORBUS CROHN (ORIGINALARBEIT 1 UND 2) .....	10
1.4.3. MORBUS CROHN UND <i>CREEPING FAT</i> .....	11
1.4.4. SARKOPENIE (ORIGINALARBEIT 1, 2 UND 3) .....	11
1.4.5. SARKOPENIE UND GASTROINTESTINALE ERKRANKUNGEN (ORIGINALARBEIT 1, 2 UND 3) .....	12
1.4.6. SARKOPENIE UND MORBUS CROHN (ORIGINALARBEIT 1 UND 2) .....	12
1.4.7. SARKOPENIE UND DAS DUKTALE ADENOKARZINOM DES PANKREAS (ORIGINALARBEIT 3) .....	12
1.5. ZIELE DER ARBEIT (ORIGINALARBEIT 1,2 UND 3) .....	12
<b>2. MATERIAL UND METHODEN</b> .....	<b>14</b>
2.1 ETHIKERKLÄRUNG (ORIGINALARBEIT 1, 2 UND 3) .....	14
2.2. STUDIENDESIGN (ORIGINALARBEIT 1 UND 2) .....	14
2.3. PATIENTEN UND SETTING (ORIGINALARBEIT 1 UND 2) .....	14
2.4. EINSCHLUSSKRITERIEN UND AUSSCHLUSSKRITERIEN (ORIGINALARBEIT 1 UND 2) .....	16
2.5. MRE-UNTERSUCHUNGSTECHNIKEN (ORIGINALARBEIT 1 UND 2) .....	16
2.6. RADIOLOGISCHE BEURTEILUNG VON MC-KOMPLIKATIONEN UND CrF (ORIGINALARBEIT 1 UND 2).....	16
2.7. MESSUNG DER KÖRPERZUSAMMENSETZUNG IM MRT (ORIGINALARBEIT 1 UND 2).....	19
2.8. GRUPPEN DER KÖRPERZUSAMMENSETZUNG (ORIGINALARBEIT 1 UND 2) .....	19
2.9. BEURTEILUNG DES MR-INDEX OF ACTIVITY (MARIA) (ORIGINALARBEIT 2) .....	21
2.10. STATISTISCHE ANALYSE (ORIGINALARBEIT 1 UND 2).....	22
2.11.1 STUDIENDESIGN (ORIGINALARBEIT 3) .....	23
2.11.2. ABSCHNITTE (ORIGINALARBEIT 3) .....	23
2.11.3. ENDPUNKTE DER STUDIE (ORIGINALARBEIT 3) .....	24
2.11.4. DEFINITION VON SARKOPENIE IN DER METAANALYSE (ORIGINALARBEIT 3) .....	24
2.11.5. DATENEXTRAKTION (ORIGINALARBEIT 3) .....	24
2.11.6. QUALITÄTSPRÜFUNG (ORIGINALARBEIT 3).....	25
<b>3. ERGEBNISSE EIGENER ARBEIT</b> .....	<b>26</b>
3.1. <i>BODY COMPOSITION PREDICTORS OF COMPLICATED CROHN'S DISEASE.</i> (ORIGINALARBEIT 1) .....	26
3.2. <i>PARAMETERS OF BODY COMPOSITION AND CREEPING FAT ARE ASSOCIATED WITH ACTIVITY OF CROHN'S DISEASE.</i> (ORIGINALARBEIT 2) .....	31
3.3. <i>SARCOPENIA IS AN INDEPENDENT PROGNOSTIC FACTOR IN PATIENTS WITH PANCREATIC CANCER - A META-ANALYSIS</i> (ORIGINALARBEIT 3) .....	35
<b>4. DISKUSSION</b> .....	<b>38</b>
<b>5. ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	<b>46</b>
<b>6. LITERATURVERZEICHNIS</b> .....	<b>48</b>
<b>7. DANKSAGUNGEN</b> .....	<b>57</b>
<b>8. VERÖFFENTLICHUNGEN</b> .....	<b>58</b>
<b>9. EHRENERKLÄRUNG</b> .....	<b>86</b>
<b>10. DARSTELLUNG DES BILDUNGSWEGES</b> .....	<b>87</b>

## Abkürzungsverzeichnis

ASM	appendikuläre Skelettmuskelmasse
b-FFE (engl.)	<i>balanced fast field echo</i>
BMI	Body-Mass-Index
CDAI (engl.)	Crohn's Disease Activity Index
CED	chronisch entzündliche Darmerkrankungen
CI	Konfidenzintervall
CrF (engl.)	<i>creeping fat</i>
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
CU	Colitis ulcerosa
DFS	Krankheitsfreies Überleben
DWI (engl.)	<i>diffusion-weighted magnetic resonance Imaging</i>
EWGSOP (engl.)	<i>European Working-Group on Sarcopenia in older People</i>
F	Frauen
FM	Gesamtfettmasse
FoV (engl.)	<i>field of view</i>
GI-Trakt	Gastrointestinaltrakt
h	Stunde
HBI (engl.)	<i>HBI-Harvey-Bradshaw index</i>
HR (engl.)	<i>Hazard ratio</i>
i.v.	Intravenös
IMAT	intramuskuläres Fettgewebe
IMATI	intramuskulärer Fettgewebsindex
KM	Kontrastmittel
LSMM (engl.)	<i>low skeletal muscle mass</i>
MA (engl.)	<i>skeletal muscle attenuation</i>
MaRIA (engl.)	<i>MR-Index of activity</i>
M	Männer
MC	Morbus Crohn
MR-Enterographie	Magnetresonanz-Enterographie
MRT	Magnetresonanztomographie
OR (engl.)	<i>Odds ratio</i>
OS	Gesamtüberleben
p.o.	per os
PACS (engl.)	<i>Picture Archiving and Communication System</i>
PDAC	duktales Adenokarzinom des Pankreas
PMI	Psoas-Muskel-Index
RCE	relatives Kontrastmittelenhancement
SAT	subkutanes Fettgewebe
SATI	subkutaner Fettgewebsindex
SI	Signalintensität
SIBDQ (engl.)	<i>short inflammatory bowel disease questionnaire</i>

SMI	Skelett-Muskel-Index
SMM	Skelett-Muskel-Masse
SPIAR (engl.)	<i>spectral attenuated inversion recovery</i>
SSH-TSE (engl.)	<i>single-shot turbo spin echo</i>
TAT	totales Fettgewebe
TATI	totaler Fettgewebsindex
TE	Echozeit
TFE (engl.)	<i>Turbo Field Echo</i>
THRIVE (engl.)	<i>T1-weighted high-resolution isotropic Volume Examination</i>
TNF $\alpha$	Tumornekrosefaktor- $\alpha$
TR	Repetitionszeit
VAT	viszerales Fettgewebe
VATI	viszeraler Fettgewebsindex
VAT/SAT	Verhältnis von viszeralem zu subkutanem Fettgewebe
WATS (engl.)	<i>water selective excitation</i>

## **Abbildungsverzeichnis**

- Abbildung. 1.** Flowchart des Studienprotokolls (Originalarbeit 1 und 2)
- Abbildung. 2.1.** Striktur
- Abbildung. 2.2.** Fistel
- Abbildung. 2.3.** Abszess
- Abbildung. 2.4.** Creeping fat
- Abbildung. 3.1** TAT, totales Fettgewebe
- Abbildung. 3.2.** SAT, subkutanes Fettgewebe
- Abbildung. 3.3** VAT, viszerales Fettgewebe
- Abbildung. 3.4** IMAT, intramuskuläres Fettgewebe
- Abbildung. 3.5.** SMM, Skelett-Muskel-Masse

## Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1.** MRT-Sequenzen (Originalarbeit 1 und 2)
- Tabelle 2.** Klinische Charakterisierung der Studienpopulation (Originalarbeit 1)
- Tabelle 3.** Parameter der Körperzusammensetzung bei entzündlichem und kompliziertem Morbus Crohn (Originalarbeit 1)
- Tabelle 4.** Table 4. Gruppen der Körperzusammensetzung, *creeping fat* und Auftreten der komplizierten Erkrankung (Originalarbeit 1)
- Tabelle 5.** Gruppen der Körperzusammensetzung, *creeping fat* und Vorkommen von Fisteln (Originalarbeit 1)
- Tabelle 6.** *Odds Ratio* (OR) und 95% Konfidenzintervall (CI) für das Auftreten von Morbus Crohn-Komplikationen (Originalarbeit 1)
- Tabelle 7.** Vergleich der Messungen der Körperzusammensetzung und des *creeping fat* in den Gruppen der leicht- bis mittelschweren Erkrankung MR-Index of activity (MaRIA) < 11 und der Gruppen der schweren Erkrankung MaRIA ≥ 114 (Originalarbeit 2)
- Tabelle 8.** MR-Index of activity (MaRIA-Wert) in den Gruppen der Körperzusammensetzung und *creeping fat* (Originalarbeit 2)
- Tabelle 9.** Univariate und multivariate Analyse von Prädiktoren (dichotome Merkmale) der schweren Erkrankung (MR-Index of activity ≥ 11) (Originalarbeit 2)
- Tabelle 10.** In der Metaanalyse eingeschlossene Studien (Originalarbeit 3)



# 1. Einführung

## 1.1 Chronisch entzündliche Darmerkrankung und Montreal-Klassifikation (Originalarbeit 1 und 2)

Die Hauptformen der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) sind Morbus Crohn (CD) und Colitis ulcerosa (CU). MC ist eine transmurale entzündliche Erkrankung des gesamten Gastrointestinaltrakts (GI-Trakt) und ist gekennzeichnet durch einen schubförmigen Verlauf, sowie einen diskontinuierlichen Befall der Mukosa (1). Meist tritt die Erkrankung in der Adoleszenz und im jungen Erwachsenenalter auf (2). Im Verlauf der Erkrankung kann es zur Ausbildung von extraluminalen Komplikationen wie z.B. Strikturen, Fisteln und Abszessen kommen (3). MC-Komplikationen sind signifikante Ereignisse im Krankheitsverlauf, die zu einer höheren Morbiditätsrate und eingeschränkter Lebensqualität, sowie zu einer höheren sozialen und wirtschaftlichen Belastung der Gesundheitssysteme führen (4–6).

Hinsichtlich des Alters bei der Erstdiagnose (A1-A3), des Befalls verschiedener Abschnitte des GI-Traktes (L1-L4) und der Entwicklung von Komplikationen (B1-B3) ermöglicht die Montreal-Klassifikation eine Kategorisierung der Erkrankung (7). Bei MC kann die Diagnose nach aktuellen DGVS-Leitlinien durch das klinische Erscheinungsbild, den Verlauf, sowie eine Kombination aus endoskopischen, histologischen, radiologischen und laborchemischen Methoden gestellt werden (2).

## 1.2. Morbus Crohn und Beurteilung der Komplikationen (Originalarbeit 1 und 2)

Das endoskopische Assessment der Krankheitsaktivität bei den CED kann über mehrere Scoring-Systeme hinsichtlich der endoluminalen Aktivität erfolgen. Bei MC und CU haben sich unterschiedliche Scoring-Systeme etabliert (8). Zu den gebräuchlichsten gehören bei MC der *Crohn's Disease Activity Index (CDAI)*, der *HBI-Harvey-Bradshaw index (HBI)*, der *short inflammatory bowel disease questionnaire (SIBDQ)* und der *Lehmann-Score* (8). Einer der größten Limitationen der endoskopischen Techniken ist, dass sie auf die Mukosa beschränkt sind. Das radiologische Assessment ist daher ein wichtiger Bestandteil der Beurteilung der intra- und extraluminalen Komplikationen (9,10).

### 1.3. Magnetresonanz-Enterographie basierte Quantifizierung der Aktivität des Morbus Crohn (Originalarbeit 1 und 2)

Mehrere Studien haben Magnetresonanz-Enterographie (MR-Enterographie)-basierte Indizes zur Quantifizierung der Aktivität des MC untersucht (9). Im Jahr 2021 argumentierten Ahmad et al., dass der *MR-Index of activity* (MaRIA) die empfindlichste und spezifischste MRT basierte Methode zur Beurteilung der Aktivität des MC sei (11). Der MaRIA umfasst mehrere MR-Enterographie-Kriterien, die sich als unabhängige Prädiktoren für eine aktive endoskopische MC-Erkrankung erwiesen haben (9).

### 1.4. Parameter der Körperzusammensetzung und gastrointestinale Erkrankungen (Originalarbeit 1, 2 und 3)

#### 1.4.1. Fettgewebe (Originalarbeit 1, 2 und 3)

Um die Menge und die Verteilung des Fettgewebes präzise bestimmen zu können, wird die Schnittbilddiagnostik (MRT und CT) eingesetzt (12). Zu den Nachteilen des CTs gehört unter anderem die Strahlenbelastung. In den vergangenen Jahren wurden in umfangreichen Studien das Fettgewebe im Körper mit MRT-basierten semi-automatischen Verfahren quantifiziert (12). Die Fettgewebsarten lassen sich in totales (TAT), subkutanes (SAT) und viszerales (VAT) und intramuskuläres Fettgewebe (IMAT) unterteilen. Das SAT definiert sich als das Fettgewebe unter der Haut, das VAT liegt im Bauchraum zwischen den Organen und das IMAT ist das Fettgewebe zwischen und in den Muskeln (12,13).

#### 1.4.2. Fettgewebe und Morbus Crohn (Originalarbeit 1 und 2)

Zunehmende Evidenz deutet darauf hin, dass eine veränderte Körperzusammensetzung die Lebensqualität, postoperative Komplikationen, Krankheitsaktivität und den klinischen Verlauf von Patienten mit MC beeinflussen können (14,15). MC wird traditionell mit Gewichtsverlust in Verbindung gebracht [8,9]. Oft wird MC durch Medikamente, den Immunstatus und die Nahrungsaufnahme beeinflusst. Die Inzidenz der Unterernährung unter MC-Patienten beträgt ca. 85 %. Die *European Society for Parenteral and Enteral Nutrition* (ESPEN) definiert Unterernährung als einen Zustand, in dem Mangel an Nährstoff oder deren unzureichende Zufuhr, zu Veränderungen in der Körperzusammensetzung führt (3). In den letzten Jahren

nimmt jedoch die Prävalenz von Adipositas bei Patienten mit CDE zu und liegt zwischen 15 % und 40 % (16). Im Jahr 2020 zeigten Jiang et al., dass adipöse Patienten mit CED ein erhöhtes Risiko für chirurgische Komplikationen im Vergleich zu nicht adipösen Patienten (einschließlich übergewichtigen Patienten) haben (OR=1,45,  $p < 0,001$ ) (17).

Eine Studie im Jahr 2015 von Bünning et al. führte zum Ergebnis, dass MC-Patienten mit Strikturen und Fisteln ein hohes Verhältnis vom VAT/Gesamtfettmasse (FM) aufweisen ( $p = 0,067$ ) (18). Im Jahr 2017 identifizierten Holt et al. ein hohes viszerales Fettgewebe (VAT) als unabhängigen Risikofaktor für das endoskopisch bestätigte postoperative Rezidiv von MC (OR 2,1,  $p = 0,012$ ) (19). Im selben Jahr stellten Cravo et al. einen signifikanten Zusammenhang zwischen geringem skeletal muscle attenuation (MA), viszeraler Adipositas und MC-bedingten Komplikationen (OR 0,81,  $p = 0,002$  bzw. OR 26,1,  $p = 0,02$ ) fest (20). Darüber hinaus konnten Erhayiem et al. im Jahr 2011, ein hohes VAT/SAT als potenziellen Risikofaktor für die Entstehung von Strikturen und Fisteln bei MC-Patienten identifizieren (21).

#### 1.4.3. Morbus Crohn und *creeping fat*

Die Hypertrophie von VAT und *creeping fat* (CrF) sind bei MC-Patienten charakteristisch (21). CrF ist definiert als die Ausdehnung des mesenterialen Fettgewebes, die eine reaktive immunologische Zone um den entzündeten fibrotischen Darmabschnitt bildet (22,23). Hypertrophes VAT setzt höhere Konzentrationen von Interleukinen frei, was zu einer verstärkten Entzündungsreaktion führt. Diese Entzündungsreaktion führt wiederum zu einer Schädigung der Schleimhaut und fördert möglicherweise die Entstehung von Komplikationen (21). Althoff et al. analysierten anhand von MRT-Untersuchungen das CrF unter MC-Patienten und konnten im Jahr 2019 einen Zusammenhang zwischen einem positiven CrF und dem Auftreten von Komplikationen nachweisen (OR 3.5,  $p < 0.5$ ) (24).

#### 1.4.4. Sarkopenie (Originalarbeit 1, 2 und 3)

Laut der *European Working Group on Sarcopenia in Older People* (EWGSOP) ist Sarkopenie eine fortschreitende und generalisierte Skelettmuskelerkrankung, die mit einer eingeschränkten Lebensqualität und erhöhten Mortalität (unter chronisch erkrankten Menschen) einhergeht. (25). Anhand schnittbildgebender Verfahren (CT und MRT) kann die Diagnose der Sarkopenie gestellt und ihr Ausmaß erfasst werden. (26).

#### 1.4.5. Sarkopenie und gastrointestinale Erkrankungen (Originalarbeit 1, 2 und 3)

Viele Veröffentlichungen konnten in den letzten Jahren eine erhöhte Inzidenz von Sarkopenie bei Patienten mit CED darlegen (25). Außerdem zeigten mehrere Studien einen Einfluss von Sarkopenie auf das Überleben bei Krebspatienten (27).

#### 1.4.6. Sarkopenie und Morbus Crohn (Originalarbeit 1 und 2)

Die Prävalenz der Sarkopenie bei MC-Patienten liegt bei bis zu 60% (28). Im Jahr 2020 identifizierten Eros et al. Sarkopenie als unabhängigen Prädiktor für die Operationsrate bei MC-Patienten. (29). Zhou et al. 2021 stellten fest, dass die MC-Aktivität negativ mit dem SMI-Wert aber positiv mit dem VAT/SAT korreliert (jeweils  $p = <0.001$ )(30). Ein negativer Einfluss auf die Dauer des Krankenhausaufenthalts und die chirurgischen Ergebnisse durch Sarkopenie, konnte von Grillot et al. im Jahre 2020 beobachtet werden (31).

#### 1.4.7. Sarkopenie und das duktales Adenokarzinom des Pankreas (Originalarbeit 3)

Das duktales Adenokarzinom des Pankreas (PDAC) wird durch seine stets wachsende Inzidenz bis 2030 zur zweithäufigsten krebsbedingten Todesursache in Europa aufsteigen (31). Der Zusammenhang zwischen Sarkopenie und Outcome bei Patienten mit PDAC wurde in früheren Metaanalysen mit unterschiedlichen Schwerpunkten bewertet. Mintziras et al. untersuchten den Einfluss von Sarkopenie auf Mortalität und postoperative Komplikationen bei Patienten mit PDAC (32). Sie fanden einen Zusammenhang zwischen Sarkopenie und OS. Die Analyse umfasste jedoch andere Tumorentitäten außer PDAC, beispielsweise das Cholangiokarzinom und das Ampullenkarzinom. Während 41,7 % der eingeschlossenen Patienten nur eine palliative Behandlung erhielten, wurde keine separate Subgruppenanalyse zwischen kurativen und palliativen Settings durchgeführt. Es wurde jedoch keine Metaanalyse zu postoperativen Komplikationen durchgeführt (90).

#### 1.5. Ziele der Arbeit (Originalarbeit 1,2 und 3)

Originalarbeit 1: Obwohl MC durch CrF gekennzeichnet ist, hat sich eine strukturierte Erfassung mit schnittbildgebenden Verfahren im klinischen Alltag nicht etabliert. Die bisherigen Studien zur Analyse der Körperzusammensetzung bei MC wurden fast

ausschließlich mit CT durchgeführt und haben sich nicht mit der Erfassung des CrF befasst. Ziel der Arbeit war, die Parameter der Körperzusammensetzung und CrF mit MC-Komplikationen (Strikturen, Fisteln, Abszesse) zu assoziieren. Diese ist bisher die größte Studie die MC-Komplikationen, Parameter der Körperzusammensetzung und CrF im MRT analysiert hat.

Originalarbeit 2: Studien zum Einfluss von Prädiktoren der Körperzusammensetzung auf MC-Aktivität gemessen durch MR-Enterographie sind selten (30,33). Der MaRIA ist die empfindlichste und spezifischste MRT basierte Methode zur Beurteilung der Aktivität des MC, aber enthält keinen Parameter zur Quantifizierung der mesenterialen Fettgewebeveränderungen und des CrF (11). Diese ist die erste Studie, die Parameter der Körperzusammensetzung und CrF im Zusammenhang mit der Krankheitsaktivität anhand des MaRIA-Wertes in Patienten mit MC untersucht hat.

Originalarbeit 3: Zunehmende Hinweise deuten darauf hin, dass Parameter der Körperzusammensetzung wesentliche Marker bei Patienten mit gastrointestinalen Tumoren sind, die Einfluss auf das therapeutische Ansprechen und die klinischen Ergebnisse haben (27). Anhand der aktuellen Evidenzlage war das Ziel dieser Arbeit die Ergebnisse dieser retrospektiven Studie im PDAC zu integrieren und deren Variabilität zu bestimmen. Somit wurde die Auswirkung von Sarkopenie auf relevante klinische Endpunkte bei Patienten mit PDAC in kurativen und palliativen Settings basierend auf einer großen Patientenstichprobe ermittelt. Dies ist die erste Metaanalyse, die den Zusammenhang zwischen Sarkopenie und klinischen Endpunkten sowohl im palliativen als auch im kurativen Setting in Patienten mit PDAC analysiert hat.

## 2. Material und Methoden

### 2.1 Ethikerklärung (Originalarbeit 1, 2 und 3)

Diese Studien wurden gemäß den ethischen Grundsätzen der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Eine Genehmigung der Ethikkommission der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg liegt vor (Antragsnummer: 145/21). In Anbetracht der retrospektiven Methodologie der Studien war keine Einverständniserklärung der Patienten notwendig.

### 2.2. Studiendesign (Originalarbeit 1 und 2)

Die vorliegenden Studien wurden als monozentrische Querschnittstudie angelegt. Patienten mit diagnostiziertem MC, die sich im Zeitraum vom Juni 2010 bis April 2020 einer Magnetresonanz-Enterographie (MR-Enterographie) in der Universitätsklinik für Radiologie und Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Magdeburg unterzogen, wurden retrospektiv untersucht. **Abbildung 1.**

### 2.3. Patienten und Setting (Originalarbeit 1 und 2)

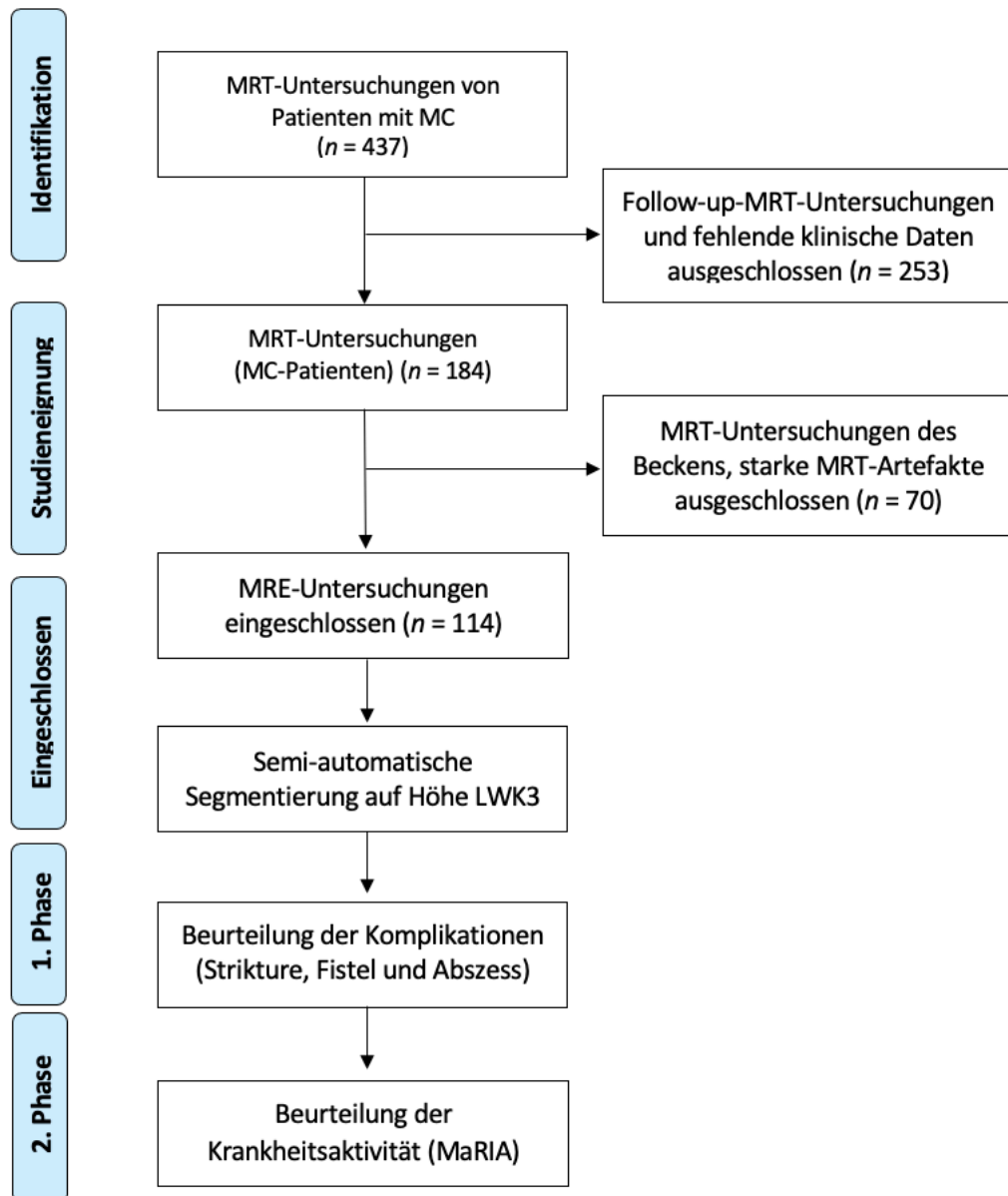
Die MRT-Untersuchungen wurden bei der Erstdiagnose zu Zwecken der Einschätzung des Ausmaßes der Erkrankung, zur Beurteilung der Komplikationen oder des Ansprechens auf die medikamentöse Therapie durchgeführt. Eine Suche nach den MRT-Untersuchungen von Patienten mit MC wurde unter Verwendung der PACS-Systems (INFINITT Healthcare, Seoul, Südkorea) durchgeführt. Die klinischen Daten wurden aus den elektronischen Krankenakten unter Verwendung der internen Datenbank (MEDICO KIS, CompuGroup Medical SE & Co. KGaA, Koblenz, Deutschland) extrahiert. Die klinischen Daten umfassten Geschlecht, Alter bei der Erstdiagnose und bei der MRT-Untersuchung, Größe und Gewicht, aktuelle MC-Therapie, Raucherstatus, MC-bedingte Voroperationen und CRP-Werte im Blutserum.

In Abhängigkeit des Alters bei Erstdiagnose wurden die Patienten gemäß der Montreal-Klassifikation in folgende Gruppen eingeteilt (7):

- a) A1 weniger als 16 Jahre
- b) A2 zwischen 17–40 Jahre
- c) A3 über 40 Jahre

Der BMI wurde nach folgender Formel berechnet: Quotient aus Körpergewicht in Kilogramm (kg) und Körpergröße in Metern zum Quadrat ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ). In Abhängigkeit vom BMI wurden die Patienten in folgende Gruppen eingeteilt (34):

- a) Untergewicht, weniger als  $18,5 \text{ kg}/\text{m}^2$
- b) Normalgewicht,  $18,5 - 24,9 \text{ kg}/\text{m}^2$
- c) Übergewicht und Adipositas,  $> 25,0 \text{ kg}/\text{m}^2$



**Abbildung 1.** Flowchart des Studienprotokolls (Originalarbeit 1 und 2). MC, Morbus Crohn; MRT Magnetresonanztomographie; MR-Enterographie, Magnetresonanz-Enterographie; MaRIA, *MR-Index of activity*.

#### 2.4. Einschlusskriterien und Ausschlusskriterien (Originalarbeit 1 und 2)

Die Einschlusskriterien waren:

- a) histologisch bestätigte Diagnose eines MC
- b) erste chronologisch verfügbare MRE
- c) dokumentierte anthropometrische Daten am Untersuchungstag

Die Ausschlusskriterien waren:

- a) Becken-MRT;
- b) starke MRT-Artefakte.

437 MRT-Untersuchungen von MC-Patienten wurden identifiziert. Davon handelte es sich bei 184 Untersuchungen um die erste chronologische MRT-Untersuchung. 70 MRT-Untersuchungen wurden wegen Untersuchung der Beckenregion oder starken Artefakten ausgeschlossen. Die Population bestand aus 114 MC-Patienten, siehe **Abbildung 1**.

#### 2.5. MRE-Untersuchungstechniken (Originalarbeit 1 und 2)

Das folgende MRT-Standardprotokoll der MR-Enterographie wurde verwendet:

- a) Fasten am Tag vor der Untersuchung.
- b) Gabe von 1200 ml 2,5 %iges Sorbitol p.o. am Untersuchungstag im Zeitraum von 4 h.
- c) Gabe von 20 mg/ml N-Butylscopolaminiumbromid (Buscopan, Boehringer Ingelheim, Deutschland) i.v. zur Hemmung der Darmmotilität.
- d) Gabe von ca. 0,1 ml/kg gadoliniumhaltigem Kontrastmittel (KM) (Gadovist, Bayer Vital, Leverkusen, Deutschland als. i.v. Bolusinjektion.

Jede MRE-Untersuchung wurde mit einem 1,5-Tesla-MRT (Intera, Philips Medical Systems, Best, die Niederlande) in Rückenlage durchgeführt. Die MRT-Sequenzen der MR-Enterographie befinden sich in der **Tabelle 1**.

#### 2.6. Radiologische Beurteilung von MC-Komplikationen und CrF (Originalarbeit 1 und 2)

In Abhängigkeit der MC-Komplikationen wurden die Patienten nach der Montreal-Klassifikation in entzündliche und komplizierte Erkrankung eingeteilt (5,7,9). Die entzündliche Erkrankung (nicht strikturierend, nicht penetrierend) wurde als B1 bezeichnet und die komplizierte als B2 (strikturierend) oder B3 (penetrierend). Die penetrierenden



Komplikationen umfassten Fistulae und Abszesse. Die MRE-Untersuchungen wurden gemeinsam von zwei Radiologen analysiert um ein gemeinsames Ergebnis zu erzielen.

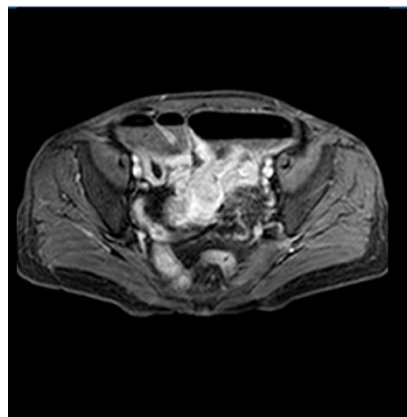
**Tabelle 1.** MRT-Sequenzen (Originalarbeit 1 und Originalarbeit 2)

Sequenzen	Rekonstruktion	Schichtdicke (mm)	FOV (mm)	TR/TE (ms)
<i>Vor Kontrastmittelgabe</i>				
T2 SSH-TSE	koronar	5	450x450	599/80
T2 SPAIR	sagittal	5	450x450	605/80
b-FFE	koronar	6	410x410	6/3
T1 TFE	axial	6	355x355	216/5
THRIVE	axial	6	355x355	4/2
<i>Nach Kontrastmittelgabe</i>				
THRIVE	koronar	4	405x405	6/3
T2 SPAIR	axial	6	375x375	1200/60
T2 SSH-TSE	axial	6	375x375	1200/80
T1 WATS	axial	6	375x375	227/5
THRIVE	axial	6	355x355	4/2
DWI (b0 and b 600)	axial	6	340x340	1637/61

MRT, Magentresonanztomographie; FOV, Field of View; TR, Repetitionszeit; TE, Echozeit SSH-TSE, single-shot turbo spin echo; SPIAR, spectral attenuated inversion recovery; b-FFE, balanced fast field echo; TFE, Turbo Field Echo; THRIVE, T1-weighted high-resolution isotropic Volume Examination; WATS, water selective excitation; DWI, diffusion-weighted magnetic resonance imaging.

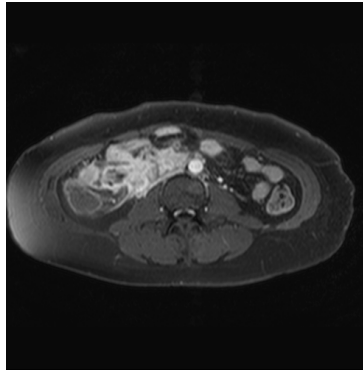
Für jede MRT-Untersuchung wurden die folgenden Aspekte bewertet:

- a) Strikturen, definiert als Dünndarmlumen < 10 mm mit oder ohne prästenotischer Dilatation unter Berücksichtigung eines prästenotischen Lumens > 30 mm Dilatation, (**Abbildung 2.1.**);



**Abbildung 2.1.** Striktur

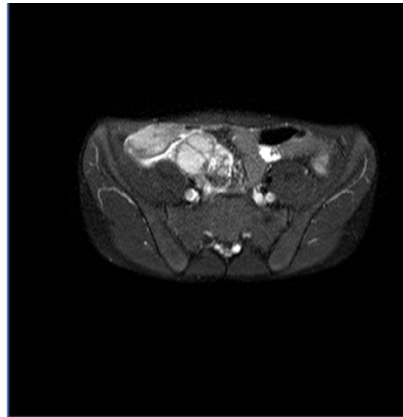
- b) Fistel, definiert als anormale Kommunikation zwischen dem Dünndarm und anderen Organen (**Abbildung 2.2.**);



---

**Abbildung 2.2.** Fistel

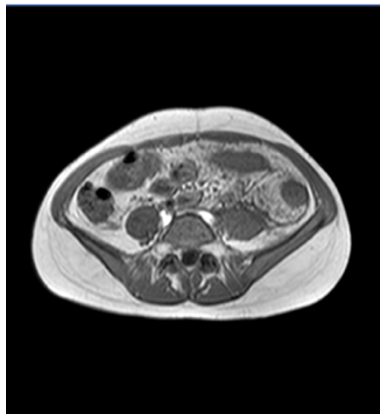
- c) Abszess, definiert als eingekapselte Ansammlung von Eiter (**Abbildung 2.3.**)



---

**Abbildung 2.3.** Abszess

- (d) CrF, definiert als Fettablagerung entlang der mesenterialen Grenze des entzündeten Darmsegments. (**Abbildung 2.4.**) (35–37).



---

**Abbildung 2.4.** *Creeping fat*

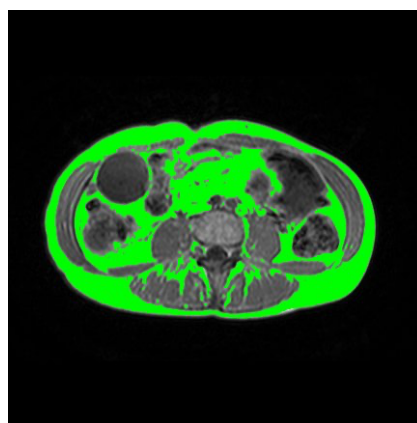
## 2.7. Messung der Körperzusammensetzung im MRT (Originalarbeit 1 und 2)

Die Analyse der Körperzusammensetzung auf Höhe LWK 3 hat sich in der klinischen Routine als Standard etabliert (38). Für die Analyse des MRTs wurde ein semiautomatisches Verfahren angewendet. Mit der Segmentierungssoftware AsanJ-Morphometry (Asan Image Metrics, Seoul, Korea) wurden TAT, SAT, VAT, SMM und IMAT markiert (39). Danach wurde eine manuelle Sichtung und Nachsegmentierung zur Qualitätssicherung durchgeführt. Die Querschnittsfläche basierend auf der Pixelzahl ( $\text{cm}^2$ ) der markierten Areale wurde von der Segmentierungssoftware automatisch berechnet. Der Cutoff-Wert des Muskel- und Fettgewebes in der T1-gewichteten Sequenz lag bei 350 – 750 Signalintensität (SI) für das Fettgewebe und 100 – 350 SI für das Muskelgewebe.

## 2.8. Gruppen der Körperzusammensetzung (Originalarbeit 1 und 2)

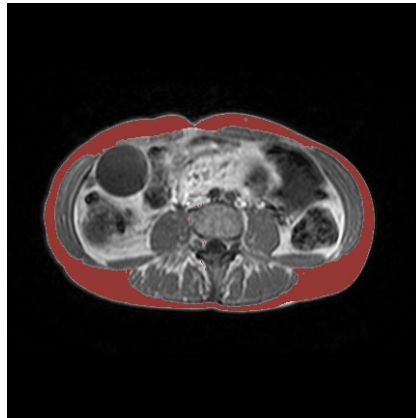
### *Fettgewebe*

Die Fettgewebsarten lassen sich unterteilen in TAT (**Abbildung 3.1.**), SAT (**Abbildung 3.2.**), VAT (**Abbildung 3.3.**) und IMAT (**Abbildung 3.4.**). Der TATI, SATI, VATI und IMATI wurden berechnet, indem TAT ( $\text{cm}^2$ ), SAT ( $\text{cm}^2$ ), VAT ( $\text{cm}^2$ ) und IMAT ( $\text{cm}^2$ ) jeweils durch die Höhe im Quadrat ( $\text{m}^2$ ) dividiert wurden. Zur optimalen Stratifizierung der Patienten hinsichtlich der Parameter der Körperzusammensetzung wurden die Patienten nach geschlechtsspezifischen Cut-off-Werten klassifiziert.



**Abbildung 3.1.** TAT, totales Fettgewebe

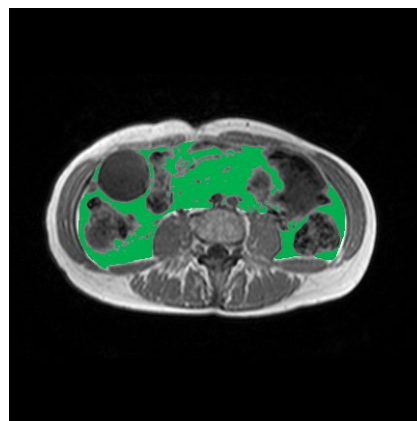
- a) Die Cutoff-Werte für die Einstufung von SATI (niedrig- vs. erhöhter SATI) lagen bei 40 ( $\text{cm}^2/\text{m}^2$ ) für Männer und 30 ( $\text{cm}^2/\text{m}^2$ ) für Frauen;



---

**Abbildung 3.2.** SAT, subkutanes Fettgewebe

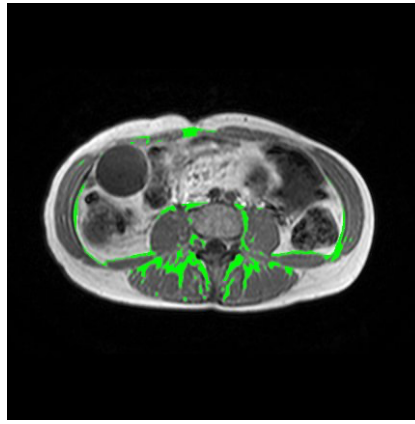
- b) Die Cutoff-Werte für die Einstufung von VATI (niedrig- vs. erhöhter VATI) lagen bei 44 ( $\text{cm}^2/\text{m}^2$ ) für Männer und 35 ( $\text{cm}^2/\text{m}^2$ ) für Frauen;



---

**Abbildung 3.3.** VAT, viszerales Fettgewebe

- c) Die Cutoff-Werte für die Einstufung des VAT/SAT (niedriges vs. erhöhtes VAT/SAT) lagen bei 1,08 für Männer und 0,86 für Frauen(34,40).
- d) Für IMATI haben sich keine Cut-Off-Werte etabliert.

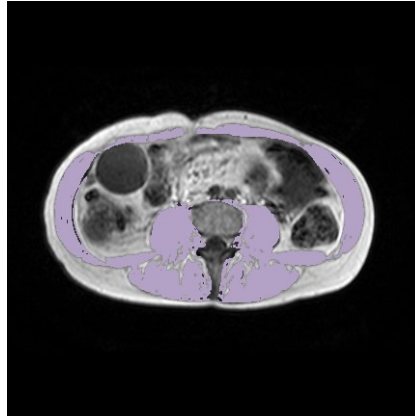


---

**Abbildung 3.4.** IMAT, intramuskuläres Fettgewebe

#### *Muskelgewebe*

Sarkopenie wurde anhand des Skelettmuskelindex (SMI) gemessen. Der SMI wurde berechnet, indem die Skelett-Muskel-Masse (SMM) (cm<sup>2</sup>) (**Abbildung 3.5.**) durch die Höhe im Quadrat (m<sup>2</sup>) dividiert wurde. Die SMI-Cut-off-Werte der Sarkopenie lagen für Männer bei 43 (cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>) unter einem BMI von 25 (kg/m<sup>2</sup>) und 53 (cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>) über einem BMI von 25 kg/m<sup>2</sup>; und für Frauen bei 41 (cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>)(34).



---

**Abbildung 3.5.** SMM, Skelett-Muskel-Masse

#### 2.9. Beurteilung des MR-Index of activity (MaRIA) (Originalarbeit 2)

In dieser Studie wurde der vereinfachte MaRIA verwendet. Der MaRIA wurde nach der folgenden Formel berechnet:

$$\text{MaRIA} = 1.5 \times \text{Wanddicke (mm)} + 0.02 \times \text{relatives Kontrastmittelenhancement* (RCE)} \\ + 5 \times \text{Ödem} + 10 \times \text{Ulzeration.}$$

\*RCE = [Wand-Signalintensität (SI) nach Gabe von Gadolinium-basiertem Kontrastmittel (KM) - Wand-SI vor KM-Gabe / (Wand-SI vor KM-Gabe)] x 100 x [Standardabweichung (SD) des Rauschens vor KM-Gabe/ SD des Rauschens nach KM-Gabe].

wobei sich das Rauschen im MRT auf den Durchschnitt von drei Standardabweichungen (SD) der SI außerhalb des Körpers vor- und nach KM-Gabe bezieht (9). Basierend auf ihren MaRIA-Werten wurden die Patienten mit MC in zwei Gruppen eingeteilt: leichte bis mittelschwere Erkrankung (MaRIA <11) und schwere Erkrankung (MaRIA ≥ 11).

## 2.10. Statistische Analyse (Originalarbeit 1 und 2)

Kontinuierliche Variablen, einschließlich Körperzusammensetzungsparameter, wurden als Mittelwert (M) und Standardabweichung (SD) oder Median und Interquartilsabstand (IQR) (nur bei der Originalarbeit 2) angezeigt. Der Kolmogorov–Smirnov-Test wurde genutzt, um die Normalität der kontinuierlichen Variablen zu beurteilen (nur bei der Originalarbeit 2). Kontinuierliche Variablen wurden zwischen den Gruppen mit entzündlichem und kompliziertem MC unter Verwendung des T-Test verglichen. Der Mann-Whitney-U-Test wurde verwendet, um kontinuierliche, nicht normalverteilte Variablen zu bewerten (nur bei der Originalarbeit 2). Kategoriale Variablen, einschließlich CrF (positiv oder negativ), wurden je nach Bedarf mit dem Chi-Quadrat-Test bzw. dem exakten Test nach Fisher verglichen. Ein binäres logistisches Regressionsmodell für die Gruppen der Körperzusammensetzung basierend auf geschlechtsspezifischen Werten wurde durchgeführt um die mit einer Striktur, einer Fistel oder einem Abszess verbundenen Faktoren zu bewerten (Originalarbeit 1). OR werden zusammen mit einem 95% Konfidenzintervall (KI) präsentiert. Univariate Regressionsanalysen wurden durchgeführt, um den Zusammenhang zwischen dichotomisierten Variablen und schwerer Erkrankung (MaRIA-Score ≥11) zu untersuchen (Originalarbeit 2). Signifikante Variablen wurden in das multivariate logistische Regressionsmodell aufgenommen. OR werden zusammen mit einem 95 %-KI dargestellt. Ein zweiseitiger p-Wert ≤ 0,05 wurde als statistisch signifikant angesehen. Als Analysesoftware wurde IBM SPSS Statistics for Windows, Version 27.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) verwendet.

### 2.11.1 Studiendesign (Originalarbeit 3)

Für die vorliegende Studie wurde eine Literaturrecherche gemäß dem PRISMA-Statement nach der Assoziation zwischen Sarkopenie und Mortalität bei Patienten mit PDAC bis März 2022 durchgeführt (41). Die folgenden Datenbanken wurden verwendet: (a) MEDLINE *library*, (b) Cochrane, (c) *Web of Science*, und SCOPUS. Der primäre Endpunkt war die Hazard Ratio (HR) von Sarkopenie auf das Überleben. 22 Studien wurden in der vorliegenden Studie eingeschlossen. Die folgenden Suchbegriffe wurden verwendet. „*pancreatic cancer* (engl.)“ OR „*pancreas cancer*“ (engl.) OR „*carcinoma*“ (engl.) AND „*sarcopenia*“ (engl.) OR „*skeletal muscle index*“ (engl.) AND „*postoperative complications*“ (engl.) OR „*postoperative complication*“ (engl.) OR „*survival*“ (engl.).

Die Einschlusskriterien waren:

- a) Originalforschung an Menschen
- b) Patienten mit histologisch gesichertem PDAC operativ behandelt mit oder ohne neoadjuvante Therapie
- c) Patienten mit histologisch gesichertem PDAC im palliativen Setting
- d) Schätzung der präoperativen Sarkopenie mit schnittbildgebenden Verfahren
- e) Daten über den Einfluss von Sarkopenie auf das Auftreten von postoperativen Komplikationen (OR and 95%CI)

Die Ausschlusskriterien waren:

- a) Übersichtsarbeiten oder Case report
- b) Arbeit nicht auf English
- c) experimentelle Studie
- d) andere Tumorentitäten außer PDAC
- e) fehlende statistische Daten bezüglich des Einflusses von Sarkopenie auf das Auftreten von postoperativen Komplikationen (OR and 95% CI)

### 2.11.2. Abschnitte (Originalarbeit 3)

Die vorliegende Arbeit wurde für Unteralysen in vier Abschnitte unterteilt:

- a) OS in palliativen und kurativen Settings

- b) Krankheitsfreies Überleben (DFS)
- c) Allgemeine postoperative Komplikation
- d) Klassifikation nach Clavien-Dindo (zur Erfassung postoperativer Komplikationen, I-V)

#### 2.11.3. Endpunkte der Studie (Originalarbeit 3)

Die primären Endpunkte der Studie waren:

- a) OS in palliativen und kurativen Settings
- b) Postoperative Komplikationen
- c) Größere postoperative Komplikationen ( $\geq$  Grade III) Clavien-Dindo III.
- d) Notwendigkeit direkter chirurgischer oder interventioneller Eingriffe oder schwere Organfunktionsstörungen.

Die sekundären Endpunkte der Studie waren:

- a) DFS
- b) Prävalenz von Sarkopenie im palliativen und kurativen Settings

#### 2.11.4. Definition von Sarkopenie in der Metaanalyse (Originalarbeit 3)

Die eingeschlossenen Studien verwendeten CT als Schnittbildverfahren auf Höhe LWK 3 um Sarkopenie zu bestimmen. Die akzeptierte Bestimmung von Sarkopenie waren der SMI und der Psoas-Muskel-Index (PMI).

#### 2.11.5. Datenextraktion (Originalarbeit 3)

Zunächst wurden die Abstracts überprüft. Doppelte Artikel, Übersichtsarbeiten, experimentelle Studien und Fallberichte wurden ausgeschlossen. Darüber hinaus wurden die Volltexte der übrigen Artikel analysiert. Für die Analyse wurden die folgenden Daten erhoben:

- a) Autoren
- b) Publikationsjahr
- c) Tumorhistologie
- d) Patientenzahl
- e) Prävalenz von *low skeletal muscle mass* (LSMM)/Sarkopenie
- f) Statistische Daten zum Einfluss der Sarkopenie auf Endpunkte (OR mit KI)



#### 2.11.6. Qualitätsprüfung (Originalarbeit 3)

Die Qualität der eingeschlossenen Studien wurde anhand der Newcastle-Ottawa-Skala bewertet ([http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.htm](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.htm))(42). Die Bewertung der Studienqualität umfasste hauptsächlich die Auswahl der Fälle, die Vergleichbarkeit der Kohorte und die Ergebnisbewertung der Exposition gegenüber Risiken. Jeder Studie wurde eine Punktzahl von 0-9 zugeordnet und eine Studie mit einer Punktzahl  $\geq 6$  wurde als qualitativ hochwertig angesehen.

Zur Analyse eines möglichen Publikationsbias wurde eine Funnel-Plot eingesetzt und die Asymmetrie mit dem Egger-Test quantifiziert (43). Ein p-Wert von weniger als 0,05 zeigte ein Publikationsbias an. Die RevMan-Software (Version 5.3. Kopenhagen: The Nordic Cochrane Centre, the Cochrane Collaboration, 2014) wurde verwendet (44,45). Die Heterogenität wurde anhand des Index  $I^2$  berechnet. Es wurden Random-Effects-Modelle (DerSimonian und Laird) mit Inverse-Varianz-Gewichtungen durchgeführt (46).

### 3. Ergebnisse eigener Arbeit

3.1. *Body composition predictors of complicated Crohn's disease.* (Originalarbeit 1)

**Barajas Ordonez F**, Melekh B, Rodríguez-Feria P, Melekh O, Thormann M, Damm R, Omari J, Pech M, Surov A.

*Klinische Charakterisierung der Studienpopulation (Tabelle 2)*

Insgesamt wurden 114 Patienten in der Studie eingeschlossen. Das Alter bei Studienbeginn betrug im Durchschnitt 35,5 Jahre (IQR, 27,0-46,3). Die Mehrheit der Patienten war männlich ( $n=60$ , 52,6%) und der mediane BMI betrug 21,94 kg/m<sup>2</sup> (IQR, 19,4-24,9). 54 Patienten mit entzündlichem und 60 mit kompliziertem MC wurden identifiziert.

**Tabelle2.** Demographische Charakterisierung der Studienpopulation ( $n=114$ )

	Entzündliche Erkrankung ( $n = 54$ ), n (%)	Komplizierte Erkrankung ( $n = 60$ ), n (%)	P-Wert
Männer	30 (55,6)	30 (50,0)	0,55
Alter bei der Erstdiagnose, Medianwert, [IQR]	28,00 [17,0–35,3]	25,50 [17,0–36,8]	0,84
Alter bei der Erstdiagnose nach der Montreal-Klassifikation			
A1	11 (20,4)	13 (21,7)	0,87
A2	35 (64,8)	34 (56,7)	0,37
A3	8 (14,8)	13 (21,7)	0,35
Alter (Jahre) bei der MRE, Medianwert [IQR]	38,50 [26,8–47,3]	33,00 [27,0–45,0]	0,91
Aktuelle medikamentöse Therapie <sup>+</sup>			
Kortikosteroide	19 (35,9)	17 (28,3)	0,27
Biologika	11 (20,4)	11 (18,3)	0,63
Immunmodulatoren	14 (25,9)	11 (20,4)	0,22
Mesalazin	5 (9,2)	9 (15,0)	0,41
Nikotinabusus	6 (11,1)	7 (11,7)	0,93
CRP (>5 ng /mL)	40 (74,1)	48 (80,0)	0,45
BMI (kg/m <sup>2</sup> ), Medianwert, [IQR ]	21,32 [18,8–35,3]	22,21 [19,5–25,2]	0,50
BMI 1, <18.5 kg/m <sup>2</sup>	11 (20,4)	9 (15,0)	0,45
BMI 2, 18.5-24.9 kg/m <sup>2</sup>	32 (59,3)	36 (60,0)	0,94
BMI 3, >25 kg/m <sup>2</sup>	11 (20,4)	15 (25,0)	0,56

+ Daten zur aktuellen Therapie waren nur für 99 Patienten verfügbar.

Kontinuierliche Variablen werden als Medianwert und Interquartilsabstand [IQR] angegeben. MRE, Magnetresonanzenzterographie; CRP, C-reaktives Protein; BMI, Body-Mass-Index

Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich des Geschlechts, des Alters bei Studien- und bei Erkrankungsbeginn, der aktuellen medikamentösen Therapie, des aktuellen Nikotinkonsums, der BMI-Kategorie und des CRP-Wertes (>5 ng /mL).

*Vergleich der Parameter der Körperzusammensetzung bei entzündlichen und komplizierten Erkrankungen (Tabelle 3)*

Die Körperzusammensetzungsparameter in den Gruppen mit entzündlichen und komplizierten Erkrankungen sind in Tabelle 3 zusammengefasst. Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen der entzündlichen und komplizierten Erkrankung bezüglich TAT ( $p = 0,17$ ), TATI ( $p = 0,14$ ), SAT ( $p = 0,22$ ), SATI ( $p = 0,17$ ), VAT ( $p = 0,37$ ), VATI ( $p = 0,33$ ), VAT/SAT ( $p = 0,77$ ), IMAT, ( $p = 0,64$ ), SMM ( $p = 0,32$ ) und SMI ( $p = 0,22$ ).

**Tabelle 3.** Parameter der Körperzusammensetzung bei entzündlichem und kompliziertem Morbus Crohn, ( $n = 114$ )

Parameter	Entzündliche Erkrankung ( $n = 54$ )	Komplizierte Erkrankung ( $n = 60$ )	P-Wert
TATI ( $\text{cm}^2/\text{m}^2$ ), Median [IQR]	57,23 [36,5–85,8]	69,23 [42,9–98,2]	0,14
SATI ( $\text{cm}^2/\text{m}^2$ ), Median [IQR]	30,75 [14,4–50,7]	36,20 [20,0–61,1]	0,17
VATI ( $\text{cm}^2/\text{m}^2$ ), Median [IQR]	21,44 [13,3–34,5]	26,87 [15,2–35,1]	0,33
VAT/SAT, Median [IQR]	0,70 [0,4–1,1]	0,70 [0,4–1,2]	0,77
IMAT ( $\text{cm}^2$ ), Median [IQR]	3,85 [1,9–8,3]	3,95 [2,4–4,0]	0,64
SMI ( $\text{cm}^2/\text{m}^2$ ), $M \pm SD$	37,30 $\pm$ 10,39	39,67 $\pm$ 10,18	0,22

Kontinuierliche Variablen werden als Mittelwert (M)  $\pm$  Standardabweichung (SD) or Median und Interquartilsabstand [IQR] angegeben.

TATI totaler Fettgewebsindex ; SATI, subkutaner Fettgewebsindex ; VATI viszeraler Fettgewebsindex ; VAT/SAT, Verhältnis von viszeralem zu subkutanem Fettgewebe; IMAT, intramuskuläres Fettgewebe; SMI Skelett-Muskel-Index.

*Vergleich der Gruppen der Körperzusammensetzung basierend auf geschlechtsspezifischen Cutoff-Werten, creeping fat und Komplikationen (Tabelle 4)*

Die Patienten wurden basierend auf geschlechtsspezifischen Cutoff-Werten in Gruppen der Körperzusammensetzung eingeteilt. Außerdem wurden die Patienten basierend auf dem

Vorhandensein von CrF (negativ vs. positiv) in zwei Gruppen eingeteilt. Es gab keine signifikanten Unterschiede im Vorkommen von komplizierten Erkrankungen in den Gruppen SATI (niedriger – vs. erhöhter SATI) ( $p = 0,25$ ), VATI (niedriger– vs. erhöhter -VATI) ( $p = 0,84$ ) und VAT/SAT (niedriges - vs. erhöhtes VAT/SAT) ( $p = 0,56$ ). Sarkopenie wurde bei 68 Patienten (59,6 %) festgestellt und die Prävalenz unterschied sich nicht in den Gruppen der entzündlichen und komplizierten Erkrankung ( $p = 0,50$ ). CrF wurde bei 29 Patienten identifiziert. Es gab keinen signifikanten Unterschied in den Gruppen der entzündlichen und komplizierten Erkrankung hinsichtlich des CrFs ( $p = 0,11$ ).

**Table 4.** Gruppen der Körperzusammensetzung, *creeping fat* und Auftreten der komplizierten Erkrankung ( $n=114$ )

Gruppen	Entzündliche Erkrankung ( $n = 54$ ), n (%)	Komplizierte Erkrankung ( $n = 60$ ), n (%)	P-Wert
Niedriger SATI	31 (57,4)	28 (46,7)	0,25
Erhöhter SATI	23 (42,6)	32 (53,3)	
Niedriger VATI	44 (81,4)	48 (80,0)	0,84
Erhöhter VATI	10 (18,5)	12 (20,0)	
Niedriges VAT/SAT	37 (68,5)	38 (63,3)	0,56
Erhöhtes VAT/SAT	17(31,49)	22 (36,7)	
Keine Sarkopenie	20 (37,1)	26 (43,3)	0,50
Sarkopenie	34 (62,9)	34 (56,7)	
CrF negativ	44 (81,4)	41 (68,3)	0,11
CrF positiv	10 (18,1)	19 (31,6)	

SATI, subkutaner Fettgewebsindex; VATI viszeraler Fettgewebsindex; VAT/SAT, Verhältnis von viszeralem zu subkutanem Fettgewebe; CrF, *creeping fat*.

#### *Vorkommen von Komplikationen und Gruppen der Körperzusammensetzung (Tabelle 5)*

Bei den Patienten mit komplizierter Erkrankung wurden 47 Strikturen, 7 Abszesse und 18 Fisteln identifiziert. Das Auftreten jeder Komplikation wurde auch in jeder Gruppe der Körperzusammensetzung bewertet. Die Gruppen mit einem hohen VAT/SAT und CrF positiv zeigten einen signifikanten Unterschied im Auftreten von Fisteln ( $p = 0,01$  und  $p = <0,001$ ). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Vorkommen von Fisteln in den Gruppen hoher vs. niedriger SATI ( $p = 0,39$ ), hoher vs. niedriger VATI ( $p = 0,39$ ) und keine Sarkopenie vs. Sarkopenie ( $p = 0,51$ ). Keine der Gruppen der Körperzusammensetzung zeigte einen signifikanten Unterschied im Vorkommen von Abszessen oder Strikturen. Das Vorkommen

von CrF war bei Patienten mit Strikturen tendenziell häufiger als bei Patienten ohne Strikturen (  $p=0,18$ ).

**Tabelle 5.** Gruppen der Körperzusammensetzung, *creeping fat*, und Vorkommen von Fisteln, ( $n=114$ )

Groups	Patienten ohne Fisteln ( $n=96$ ), n (%)	Patienten mit Fisteln, ( $n=18$ ), n (%)	P-Wert
Niedriger SATI	48 (50,0)	11 (61,1)	0,39
Erhöhter SATI	48 (50,0)	7 (38,9)	
Niedriger VATI	77 (80,2)	15 (83,3)	1,00
Erhöhter VATI	19 (19,8)	3 (16,7)	
Niedriges VAT/SAT	68 (70,8)	7 (38,9)	0,01
Erhöhtes VAT/SAT	28 (29,2)	11 (61,1)	
Keine Sarkopenie	40 (41,7)	6 (33,3)	0,51
Sarkopenie	56 (58,3)	12 (66,7)	
CrF negativ	77 (80,2)	8 (44,4)	<0,001
CrF positiv	19 (19,8)	10 (55,6)	

SATI, subkutaner Fettgewebsindex; VATI viszeraler Fettgewebsindex; VAT/SAT, Verhältnis von viszeralem zu subkutanem Fettgewebe; CrF, *creeping fat*.

#### *Odds Ratio und Komplikationen (Tabelle 6)*

Die Assoziation der Körperzusammensetzung, des CrF und der MC-Komplikationen wurde weiter untersucht, indem das OR für das Vorkommen von Fisteln, Strikturen und Abszessen analysiert wurde. CrF (OR 5,07, 95 % KI 1,76 – 14,56;  $p < 0,001$ ) und ein hohes VAT/SAT (OR: 3,82, 95 %, KI 1,34 – 10,85;  $p = 0,01$ ) waren positiv mit dem Vorkommen von Fisteln assoziiert. Weder die Gruppen der Körperzusammensetzung noch CrF zeigten einen signifikanten Zusammenhang mit der Entwicklung einer Striktur oder eines Abszesses in unserer Population.

**Tabelle 6.** Odds Ratio (OR) und 95% Konfidenzintervall (CI) für das Auftreten von Morbus Crohn-Komplikationen, (n=114)

<b>Fisteln</b>			
Gruppen	OR	95% CI	P-Wert
Erhöhter vs. niedriger SATI	0,64	0,28 – 1,78	0,86
Erhöhter vs. niedriger VATI	0,81	0,23 – 3,09	0,76
Erhöhtes vs. niedriges VAT/SAT	3,82	1,34 – 10,85	0,01
Sarkopenie vs. keine Sarkopenie	1,43	0,50 – 4,13	0,51
CrF positiv vs. CrF negativ	5,07	1,76 – 14,56	<0,001
<b>Strikturen</b>			
Gruppen	OR	95% CI	P-Wert
Erhöhter vs. niedriger SATI	1,21	0,57 – 2,56	0,50
Erhöhter vs. niedriger VATI	0,78	0,30 – 2,03	0,61
Erhöhtes vs. niedriges VAT/SAT	0,99	0,45 – 2,17	0,97
Sarkopenie vs. keine Sarkopenie	0,63	0,30 – 1,36	0,24
CrF positiv vs. CrF negativ	1,77	0,76 – 4,15	0,19
<b>Abszesse</b>			
Gruppen	OR	95%CI	P-Wert
Erhöhter vs. niedriger SATI	1,46	0,31 – 6,86	0,63
Erhöhter vs. niedriger VATI	0,68	0,08 – 5,98	0,73
Erhöhtes vs. niedriges VAT/SAT	1,48	3,14 – 6,97	0,36
Sarkopenie vs. keine Sarkopenie	1,75	0,32 – 9,41	0,51
CrF positiv vs. CrF negativ	2,34	0,49 – 11,13	0,29

MC, Morbus Crohn; SATI, subkutaner Fettgewebsindex; VATI viszeraler Fettgewebsindex; VAT/SAT, Verhältnis von viszeralem zu subkutanem Fettgewebe; CrF, *creeping fat*.

3.2. *Parameters of body composition and creeping fat are associated with activity of Crohn's disease.* (Originalarbeit 2)

**Barajas Ordonez F,** Melekh B, Rodríguez-Feria P, Damm R, Thormann M, March C, Omari J, Pech M, Surov A.

*Klinische Charakterisierung der Gruppen der mittelschweren Erkrankung (MaRIA <11) und schweren Erkrankung (MaRIA ≥ 11)*

In Abhängigkeit des MaRIA-Wertes wurden die Patienten in leichte bis mittelschwere Erkrankung (MaRIA <11) und schwere Erkrankung (MaRIA ≥ 11) eingeteilt. Die entzündliche Erkrankung (Montreal-Klassifikation B1) wurde häufiger in der Gruppe der leichten bis mittelschweren Erkrankung identifiziert ( $p = < 0,001$ ). Die komplizierte Erkrankung (Montreal-Klassifikation B2 oder B3) wurde häufiger in der Gruppe der schweren im Vergleich zu der Gruppe der leichten bis mittelschweren Erkrankung (36 %) identifiziert ( $p = < 0,001$ ). Die derzeitige medikamentöse Behandlung mit Kortikosteroiden war tendenziell häufiger in der Gruppe der schweren Erkrankung ( $p = 0,08$ ). Die CRP-Werte waren in der Gruppe der schweren Erkrankung signifikant höher als in der Gruppe der leichten bis mittelschweren Erkrankung ( $p < 0,001$ ). Es gab zwischen beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf Krankheitsdauer, Erkrankungsalter, Nikotinabusus oder abdominalen Voroperationen. Die Gruppe der leichten bis mittelschweren Erkrankung hatte einen höheren Anteil der Patienten mit einem BMI ≥ 25 (kg/m<sup>2</sup>) (32,0 %) als die Gruppe der schweren Erkrankung 15,6 % ( $p = 0,04$ ). Dieser Unterschied war statistisch signifikant ( $p = 0,04$ ).

*Vergleich von Körperzusammensetzungsparametern und creeping fat zwischen leichter bis mittelschwerer Erkrankung (MaRIA <11) und schwerer Erkrankung (MaRIA ≥ 11) (Tabelle 7)*

Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen der leichten bis mittelschweren Erkrankung (MaRIA <11) und der schweren Erkrankung (MaRIA ≥ 11) hinsichtlich des TATI ( $p = 0,10$ ), VATI ( $p = 0,51$ ), IMATI ( $p = 0,38$ ) und SMI ( $p = 0,83$ ). VAT/SAT war in der Gruppe der schweren Erkrankungen tendenziell höher ( $p = 0,09$ ). Der SATI war signifikant höher in der Gruppe mit schwerer Erkrankung ( $p = 0,03$ ). Das Vorkommen von CrF war in der Gruppe der Patienten mit schwerer Erkrankung (38,8 %) im Vergleich zur Gruppe mit leichter bis mittelschwerer Erkrankung (6,3 %) signifikant höher ( $p = < 0,001$ ). Sarkopenie wurde bei 68 Patienten festgestellt. Hinsichtlich der Sarkopenie gab es keinen signifikanten

Unterschied zwischen den Gruppen mit leichter bis mittelschwerer Erkrankung und schwerer Erkrankung ( $p = 0,75$ ).

**Tabelle 7.** Vergleich der Messungen der Körperzusammensetzung und des *creeping fat* in den Gruppen der leicht- bis mittelschweren Erkrankung MR-Index of activity (MaRIA) < 11 und der Gruppen der schweren Erkrankung MaRIA  $\geq 11$ , ( $n=114$ )

Parameter	MaRIA < 11 ( $n = 47$ ), n (%)	MaRIA $\geq 11$ ( $n = 67$ ), n (%)	P-Wert
TATI ( $\text{cm}^2/\text{m}^2$ )	83,65 $\pm$ 64,9	66,31 $\pm$ 39,2	0,10
SATI ( $\text{cm}^2$ )	47,98 $\pm$ 38,7	34,70 $\pm$ 21,9	0,03
VAT ( $\text{cm}^2$ )	82,64 $\pm$ 65,5	76,32 $\pm$ 52,0	0,57
VAT/SAT	0,78 $\pm$ 0,6	1,13 $\pm$ 1,4	0,09
IMATI ( $\text{cm}^2/\text{m}^2$ )	7,92 $\pm$ 11,4	6,33 $\pm$ 7,9	0,38
SMI ( $\text{cm}^2/\text{m}^2$ )	38,31 $\pm$ 11,9	38,73 $\pm$ 9,0	0,83
Sarkopenie	29 (61,7)	39 (58,2)	0,75
CrF	3 (6,3)	26 (38,8)	<0,001

Kontinuierliche Variablen werden als Mittelwert (M)  $\pm$  Standardabweichung (SD) angegeben.

TATI, totaler Fettgewebsindex; SATI, subkutaner Fettgewebsindex; VATI, viszerales Fettgewebsindex; VAT/SAT, Verhältnis von viszeralem zu subkutanem Fettgewebe; SMI Skelett-Muskel-Index; CrF, *creeping fat*.

*MR-Index of activity (MaRIA) in den Gruppen der Körperzusammensetzung und creeping fat (Tabelle 8)*

Die MaRIA-Werte wurden in den dichotomisierten Gruppen der Körperzusammensetzung verglichen. Es gab keinen signifikanten Unterschied des absoluten MaRIA-Wertes in den Gruppen der Körperzusammensetzung, [(niedriger vs. erhöhter SATI;  $p = 0,73$ ), (niedriger vs. erhöhter VATI;  $p = 0,61$ ), (niedriges vs. erhöhtes VAT/SAT  $p = 0,12$ ) (keine Sarkopenie vs. Sarkopenie;  $p = 0,30$ )]. Patienten mit MC und positivem CrF hatten einen signifikant höheren MaRIA-Wert (25,97  $\pm$  11,1) im Vergleich zu Patienten mit negativem CrF (18,08  $\pm$  12,0)  $p = < 0,001$ .

*Univariate und multivariate Analyse von dichotomen Parametern der Körperzusammensetzung als Prädiktoren der schwerer Erkrankung basierend auf dem MR-Index of activity (MaRIA)  $\geq 11$  (Tabelle 9)*

In der univariaten und der multivariaten Analyse war ein positives CrF mit einer schweren Erkrankung signifikant assoziiert (OR: 10,72, 95 % KI 3,01 – 38,14;  $p = < 0,001$ ) und (OR: 11,50, 95 % KI 3,13 – 42,17;  $p = < 0,001$ ).



**Tabelle 8.** MR-Index of activity (MaRIA-Wert) in den Gruppen der Körperzusammensetzung und *creeping fat*

Gruppen, Mittelwert ± Standardabweichung		P-Wert
BMI ≤ 18,5 (kg/m <sup>2</sup> ) 18,80 ± 14,1	BMI > 18,5 (kg/m <sup>2</sup> ) 17,65 ± 12,4	0,71
BMI <25 (kg/m <sup>2</sup> ) 18,88 ± 12,6	BMI ≥ 25 (kg/m <sup>2</sup> ) 14,38 ± 12,1	0,11
Niedriger SATI 18,25 ± 12,6	Erhöhter SATI 17,42 ± 12,8	0,73
Niedriges VATI 17,55 ± 12,5	Erhöhter VATI 19,09 ± 13,5	0,61
Niedriges VAT/SAT 16,51 ± 12,3	Erhöhtes VAT/SAT 20,44 ± 13,0	0,12
Keine Sarkopenie 18,36 ± 12,8	Sarkopenie 17,05 ± 12,5	0,30
CrF negativ 18,08 ± 12,0	CrF positiv 25,97 ± 11,1	<0,001

Kontinuierliche Variablen werden als Mittelwert ± Standardabweichung angegeben. BMI, Body-Mass-Index; SATI, subkutaner Fettgewebsindex; VATI viszeraler Fettgewebsindex Index; VAT/SAT, Verhältnis von viszeralem zu subkutanem Fettgewebe; SMI Skelett-Muskel-Index; CrF, *creeping fat*.

In der multivariaten Analyse war ein BMI ≥ 25 (kg/m<sup>2</sup>) ein Schutzfaktor vor schwerer Krankheitsaktivität (OR: 0,34, 95 CI % 0,12 – 0,95; p = 0,04). Das männliche Geschlecht (univariate Analyse, OR: 1,05, 95 CI % 0,50 – 1,05; p = 0,90) , ein Alter bei Erstdiagnose von über 40 Jahren (univariate Analyse, OR: 1,05, 95 CI % 0,40 – 2,74; p = 0,92), ein erhöhter SATI (univariate Analyse, OR: 0,76, 95 CI % 0,36 – 1,61; p = 0,48), ein hoher VATI (univariate Analyse, OR: 0,92, 95 CI % 0,36 – 2,35; p = 0,87), ein erhöhtes VAT/SAT (univariate Analyse, OR: 1,65, 95 CI % 0,74 – 3,65; p = 0,22) oder Sarkopenie (univariate Analyse, OR: 1,13, 95 CI % 0,53 – 2,40 ; p = 0.75) waren nicht signifikant mit einer schweren Erkrankung assoziiert.

**Tabelle 9.** Univariate und multivariate Analyse von Prädiktoren (dichotome Merkmale) der schweren Erkrankung (MR-Index of activity  $\geq 11$ )

Kategorie	Univariate Analyse			Multivariate Analyse		
	OR	95% CI	P-Wert	OR	95% CI	P-Wert
Geschlecht, (männlich)	1,05	0,50 – 1,05	0,90			
Alter $\geq 40$ Jahre	1,05	0,40 – 2,74	0,92			
BMI < 18,5	0,95	0,36 – 2,50	0,91			
BMI $\geq 25$	0,93	0,16 – 0,97	0,04	0,34	0,12 – 0,95	0,04
Erhöhter SATI	0,76	0,36 – 1,61	0,48			
Erhöhter VATI	0,92	0,36 – 2,35	0,87			
Hohes VAT/SAT	1,65	0,74 – 3,65	0,22			
Sarkopenie	1,13	0,53 – 2,40	0,75			
CrF positiv	10,72	3,01 – 38,14	<0,001	11,50	3,13 – 42,17	<0,001

BMI, body mass index ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ); totaler Fettgewebsindex; SATI, subkutaner Fettgewebsindex; VATI viszeraler Fettgewebsindex; VAT/SAT, Verhältnis von viszeralem zu subkutanem Fettgewebe; CrF, *creeping fat*.

### 3.3. Sarcopenia is an Independent Prognostic Factor in Patients With Pancreatic Cancer - a Meta-analysis (Originalarbeit 3)

Thormann M, Hinnerichs M, **Barajas Ordonez F**, Saalfeld S, Perrakis A, Croner R, Omari J, Pech M, Zamsheva M, Meyer HJ, Wienke A, Surov

**Tabelle 10.** In der Metaanalyse eingeschlossene Studien

	Jahr	Anzahl	Variabel	Setting	Cut-off-Werte
Tan et al. (47)	2009	111	SMI	palliativ	M: 59,1 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> ; F: 48,4 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup>
Basile et al. (48)	2019	94	SMI	palliativ	M: 43 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> (BMI <25); 53 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> (BMI >25); F: 41 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup>
Choi et al.(49)	2015	484	SMI	palliativ	M: 42,2 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> ; F: 33,9 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup>
Kim et al. (50)	2021	251	SMI	palliativ	M: 43 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> (BMI <25); 53 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> (BMI >25) ; F: 41 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup>
Kays et al. (51)	2018	53	SMI	palliativ	M: 5,4 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> ; F 38,5 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup>
Dalal et al. (52)	2012	41	SMI	palliativ	M: 52,4 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> ; F: 38,5 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup>
Park et al. (53)	2016	88	ASM	palliativ	M: 7,50 kg/m <sup>2</sup> ; F: 5,38 kg/m <sup>2</sup> (Klasse I); M: 6,58 kg/m <sup>2</sup> ; F: 4,59 kg/m <sup>2</sup> (Klasse II)
Nakano et al.(54)	2020	55	SMI	palliativ	M: 42,2 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> ; F: 33,9 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup>
Sakamoto et al.(55)	2020	74	PMI	palliativ	M: 6,36 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> ; F: 3,92 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup>
Kurita et al. (56)	2019	82	SMI	palliativ	M: 45,3 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> , F: 37,1 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup>
Cho et al. (57)	2020	299	SMI	palliativ	M: 36,2 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> ; F: 29,6 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup>
Uemura et al. (58)	2021	69	SMI	palliativ	Males. 42 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> ; Frauen: 38 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup>
Takeda et al.(59)	2021	80	SMI	palliativ	M: 43 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> (BMI <25); 53 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> (BMI >25); F: 41 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup>
Sato et al.(60)	2021	112	SMI	palliativ	M: 42 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> ; F: 38 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup>
Okumura et al. (61)	2017	301	SMI	DFS	M: 47,1 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> ; F: 36,6 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup>
Peng et al. (62)	2012	557	PMI	kurativ	M: 492 mm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> ; F: 362 mm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup>
Choi et al.(63)	2018	180	SMI	kurativ	M: 45,3 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> ; F: 39,3 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup>
Gruber et al.(64)	2019	133	SMI	kurativ	M: 59,1 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> ; F: 48,4 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup>
Ryu et al.(65)	2020	548	SMI	kurativ	M: 50,18 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> ; F: 38,63 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup>
Peng et al.(66)	2020	116	SMI	kurativ	M: 42,2 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> ; F: 33,9 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup>
Jin et al.(67)	2021	119	SMI	kurativ	M: 41cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> ; F: 38,5cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup>
Rom et al.(68)	2021	111	SMI	kurativ	M: 44,35 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> ; F: 34,82 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup>

SMI, Skelett-Muskel-Index; ASM, appendikuläre Skelettmuskelmasse; PMI, Psoas-Muskel-Index; M: Männer; F: Frauen; BMI, Body-Mass-Index.

### *In der Metaanalyse eingeschlossene Studien (Tabelle 10)*

Insgesamt wurden 22 Studien eingeschlossen, diese umfassten 3958 Patienten.

#### *Frequenz*

Sarkopenie wurde bei 1531 Patienten (38,7 %) festgestellt. Die Prävalenz der Patienten mit Sarkopenie im kurativen Setting lag zwischen 17,2 % und 58,7 % und im palliativen Setting zwischen 9,7 % und 87,8 %. Sarkopenie war im palliativen Setting mit einer höheren Prävalenz assoziiert (OR 53,23, CI 39,00–67,45,  $p = <0,001$ ) als im kurativen Setting (OR 36,73, CI 27,81–45,65,  $p = <0,001$ ).

#### *Gesamtüberleben (OS) im palliativem Setting*

Der Einfluss von Sarkopenie auf das OS im palliativen Setting wurde in 14 Studien (1893 Patienten) erfasst. Das gepoolte OR zeigte, dass Sarkopenie mit dem Gesamtüberleben assoziiert war (HR 1,56, KI 1,21–2,02). In Studien, die über multivariable Analysen berichteten, war Sarkopenie mit einem schlechteren Gesamtüberleben im palliativen Setting assoziiert (HR 1,77, KI 1,39–2,26). Die Heterogenität zwischen den Studien war moderat ( $I^2 = 61$  % für die univariable bzw. 54 % für die multivariable Analyse). Alle Patienten erhielten Erst- und/oder Zweitlinien-Chemotherapien. Es gab keine Patienten, die *Best Supportive Care* erhalten. Aufgrund heterogener Behandlungsschemata konnte eine Subgruppenanalyse stratifiziert nach verschiedenen Chemotherapien nicht durchgeführt werden.

#### *Gesamtüberleben (OS) im kurativen Setting*

In allen Studien wurde die Bewertung der Sarkopenie bei der Erstdiagnose vor der Operation durchgeführt. Der Einfluss der Sarkopenie auf das OS im kurativen Setting wurde in 8 Studien (2065 Patienten) berichtet. Sarkopenie war mit einem schlechteren OS in der univariablen (HR 1,79, KI 1,41–2,28) und multivariablen Analyse (HR 1,62, KI 1,27–2,07) assoziiert. Die Heterogenität zwischen den Studien war mit 69 % bzw. 66 % moderat. Da nur ein kleiner Teil der Patienten neoadjuvante Therapien erhielt, konnte keine Subgruppenanalyse durchgeführt werden.

#### Krankheitsfreies Überleben (DFS)

Vier Studien (647 Patienten) analysierten den Zusammenhang zwischen Sarkopenie und DFS. Sarkopenie war mit einem schlechteren OS in der univariablen (OR 1,70, KI 1,29–2,24) und multivariablen Analyse (OR 1,86, KI 1,34–2,60) assoziiert. Die Heterogenität zwischen den Studien war mit 39 % bzw. 36 % moderat.

#### *Post-operative Komplikationen*

Drei Studien untersuchten den Zusammenhang zwischen Sarkopenie und allgemeinen postoperativen Komplikationen (Clavien Dindo I-V) (848 Patienten). Sarkopenie war in der univariablen Analyse nicht mit einer höheren Rate an postoperativen Komplikationen assoziiert (OR 1,10, CI 0,70-1,71). Für eine multivariable Analyse standen nicht genügend Daten zur Verfügung.

#### *Post-operative Komplikationen Clavien-Dindo >3*

Der Einfluss von Sarkopenie auf postoperative Komplikationen Clavien-Dindo >3 wurde in 8 Studien (2065 Patienten) untersucht. Es wurde kein Zusammenhang mit Sarkopenie gefunden (OR 1,06, 95 % CI 0,77–1,47). Die Heterogenität zwischen den Studien war gering ( $I^2=26\%$ ). Für eine multivariable Analyse standen nicht genügend Daten zur Verfügung.

## 4. Diskussion

Die Diagnostik und Behandlung des MC ist eine Herausforderung aufgrund der heterogenen Manifestationen und extra- und intraluminalen Komplikationen (2). Das radiologische Assessment ist daher ein wichtiger Bestandteil bei der Beurteilung der Komplikationen und der Krankheitsaktivität. Außerdem ermöglichen die schnittbildgebenden Verfahren die Bestimmung der Parameter der Körperzusammensetzung. Diese opportunistische Verwendung der MRT-Daten kann dabei durch den Einsatz von semi- oder automatischen Verfahren unterstützt werden (26).

MC ist durch CrF und Hypertrophie des VATs gekennzeichnet. Dennoch hat sich die strukturierte Erfassung dieser Parameter mit den schnittbildgebenden Verfahren nicht im klinischen Alltag etabliert. Die bisherigen, mit dem CT durchgeführten, Studien zur Analyse der Körperzusammensetzung bei MC-Patienten ließen das CrF bisher außer Acht. Daher lag das Ziel der Originalarbeit 1 darin, den Zusammenhang zwischen den Parametern der Körperzusammensetzung sowie des CrF mit den MC-Komplikationen (Strikturen, Fisteln, Abszesse) zu analysieren.

Veränderte Parameter der Körperzusammensetzung und klinische Faktoren, wie das Alter bei Erstdiagnose (<40 Jahre), perianale Erkrankungen, die Anwendung von Kortikosteroiden bei der Erstdiagnose, die frühzeitige Anwendung von entzündungshemmenden Medikamenten und eine positive Raucheranamnese wurden als Risikofaktoren für einen komplizierten Verlauf des MC in Verbindung gebracht. (21,69–73). Die Analyse der spezifischen MC-Komplikationen in unserer Studie konnte zeigen, dass Fisteln häufiger bei Patienten mit CrF (OR 5,07, 95 % KI 1,76–14,56;  $p < 0,001$ ) und bei erhöhtem VAT/SAT (OR: 3,82, 95 % KI 1,34–10,85;  $p = 0,01$ ) auftraten.

Es liegen nur wenige Studien zum Einfluss von Prädiktoren der Körperzusammensetzung auf MC-Aktivität gemessen durch MR-Enterographie vor (30,33). Dabei ist der MaRIA die empfindlichste und spezifischste MRT basierte Methode zur Beurteilung der Aktivität des MC. Jedoch enthält sie keine Parameter zur Quantifizierung der mesenterialen Fettgewebeveränderungen und des CrF (11). In der Originalarbeit 2 wurden die Patienten in Abhängigkeit von ihren MaRIA-Werten in die Gruppen leichte bis mittelschwere Erkrankung

(MaRIA <11, n=50) und schwere Erkrankung (MaRIA  $\geq$  11, n=64) eingeteilt. Die Ergebnisse zeigten einen signifikanten Zusammenhang zwischen CrF und der schweren Erkrankung (OR: 11,50, 95 % KI 3,13 – 42,17;  $p = < 0,001$ ).

Die Assoziation zwischen BMI und klinischen Endpunkten bei Patienten mit MC wurde in mehreren Studien untersucht (74). Brown et al. stellten im Jahr 2016 fest, dass ein steigender BMI, mit Ausnahme der Patienten der Kategorie (BMI > 25 kg/m<sup>2</sup>), mit einem geringeren Risiko für MC-bedingte Operationen innerhalb der ersten 12 Monaten nach Therapiebeginn mit Infliximab verbunden war (75). Dieser Zusammenhang war in der Literatur nicht immer konstant. Bryant et al. zeigten im Jahr 2018, dass VAT/SAT statt des BMIs (log OR, 1,7; [KI], 0,32 – 3;  $p = 0,01$ ) mit Strikturen bei MC assoziiert war (70).

In der Originalarbeit 1 unterschied sich der BMI in den Gruppen der entzündlichen und komplizierten Erkrankungen nicht ( $p = 0,83$ ). Büning et al. zeigten 2015, dass Patienten mit einem komplizierten Verlauf (Strikturen oder Fisteln) bei MC ein hohes Verhältnis von VAT/FM aufwiesen (18). In dieser Studie wurde VAT mit Hilfe des MRTs und FM mit Luftverdrängungsplethysmographie gemessen. Letztere gilt nicht als eine standardisierte diagnostische Maßnahme bei MC. In der Originalarbeit 1 standen SAT, SATI, VAT, VATI und IMAT nicht im Zusammenhang mit einer komplizierten Erkrankung (einschließlich aller Komplikationen). Patienten, die basierend auf geschlechtsspezifischen Cutoff-Werten in die Gruppen mit erhöhtem SATI und erhöhtem VATI eingeteilt wurden, hatten kein erhöhtes Auftreten von Fisteln, Abszessen oder Strikturen.

In der Originalarbeit 2 zeigte sich in der multivariaten Analyse, dass ein BMI  $\geq$  25 (kg/m<sup>2</sup>) ein potenzieller Schutzfaktor vor einer schweren Krankheitsaktivität (MaRIA >11) (OR: 0,34, 95 CI % 0,12 – 0,95;  $p = 0,04$ ) ist. Diese Ergebnisse stimmen mit Jain et al. überein, die berichteten, dass Adipositas und Übergewicht bei Kindern mit neu diagnostizierter IBD ein Jahr nach der Diagnose im Vergleich zu normalgewichtigen Kindern keine verschlechterte Krankheitsaktivität aufweisen (76). Die Beobachtung, dass adipöse Patienten mit CED im Vergleich zu nicht adipösen Patienten ein erhöhtes Risiko für postoperative Komplikationen (einschließlich Infektionen) haben, kann auch durch die Tatsache erklärt werden, dass Adipositas ein Faktor ist, der zu Komorbiditäten wie Typ-2-Diabetes und Herz-Kreislauf-

Erkrankungen beiträgt (17,77). Die potenzielle Wirkung von Komorbiditäten bei CD-Aktivität liegt außerhalb des Rahmens unserer Studie.

Ob ein erhöhtes VAT/SAT mit MC-Komplikationen assoziiert ist, wird noch in der Literatur diskutiert. Erhayiem et al. zeigten, dass ein erhöhtes VAT/SAT bei Patienten mit einem komplizierten Verlauf, definiert als Strikturen oder Fisteln, signifikant höher war (21). Unsere Studie stimmt mit den früheren Erkenntnissen von Kaess et al. überein, die darauf hindeuten, dass VAT oder SAT allein im Vergleich zum VAT/SAT nur begrenzte Informationen über die relative Verteilung des Fettgewebes liefern (78). Die Verwendung von geschlechtsspezifischen Cutoff-Werten für den VAT/SAT erwies sich in unserer Studie als entscheidend für die Identifizierung der Patienten mit Fisteln (OR: 3,82, 95 %, KI 1,34 – 10,85;  $p = 0,01$ ). Dies war bei Strikturen (OR: 0,99, 95 %, KI 0,45 – 2,17;  $p = 0,97$ ) oder Abszessen (OR: 1,48, 95 %, KI 0,34 – 6,97 ( $p = 0,36$ )) nicht der Fall. Aufgrund der relativ kleinen Stichprobe bei Abszessen ( $n=7$ ) ist die Aussagekraft unserer Studie limitiert. In unserer Studie war die Assoziation von VAT/SAT mit Strikturen nicht stark. Der Grund dafür ist nicht ersichtlich. Im Gegensatz zu den Studien von Erhayiem et al. wurde die Segmentierung der Körperzusammensetzung nicht in CT-sondern in MRT-Untersuchungen auf Höhe der LWK 3 durchgeführt. Die Höhe LWK3 ist ein weitverbreiteter Standard für die Studien der Körperzusammensetzung etabliert (21,33,38). Dieser Unterschied in der Messtechnik kann die Ergebnisse beeinflussen (21).

In der Originalarbeit 2 war VATI nicht mit einer schweren Krankheitsaktivität assoziiert. Labarthe et al. berichteten zuvor keinen signifikanten Unterschied im VATI zwischen Patienten mit aktivem und inaktivem CD (OR 3,91, 95 % IC -3,60 – 11,9)(33). Unsere Ergebnisse zeigten einen Trend zwischen hohem VAT/SAT und schwerer Erkrankung (MaRIA  $\geq 11$ ) ohne statistisch signifikanten Unterschied (OR 1,65, 95 % CI 0,74 – 3,65;  $p=0,22$ ). Wir schlagen in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Xiong et al. vor, dass Unterschiede zwischen LWK-3–LWK5 bei der Analyse der Körperzusammensetzung von Patienten mit MC berücksichtigt werden sollten, um insbesondere die Beurteilung von Fettgewebsveränderungen zu verbessern (79). Außerdem können Veränderungen des Fettgewebes wie eine Verringerung des VATs nach einer abdominalen Operation auftreten (80). Daher sollte unserer Meinung nach die Rolle der Operation, unabhängig des klinischen Ergebnisses, der Mortalität und der



Morbidität, in prospektiven Studien zur Analyse der Körperzusammensetzung bei Patienten mit MC einbezogen werden.

CrF ist definiert als eine Ausdehnung des Fettgewebes, die eine reaktive immunologische Zone um den entzündeten fibrotischen Darm bildet (22,23). Bei den Ergebnissen der Originalarbeit 1 konnte ein erhöhtes Auftreten von Fisteln bei Patienten mit CrF beobachtet werden (OR 5,07, 95 % KI 1,76 – 14,56;  $p < 0,001$ ), wohingegen Strikturen bei diesen Patienten nicht signifikant häufiger auftraten. In der Originalarbeit 2 zeigte sich, dass CrF mit einer schwereren Erkrankung  $\text{MaRIA} \geq 11$  assoziiert war ( $p < 0,001$ ). Diese Ergebnisse stimmen mit früheren Ergebnissen von Althoff et al. überein, die erkannten, dass das durch MRT beurteilte CrF unabhängig von einem komplizierten MC-Verlauf assoziiert war (OR 3,5,  $p < 0,5$ ) (24). In dieser Studie wurde ein komplizierter MC-Verlauf durch das Vorhandensein von Strikturen und penetrierenden Komplikationen, die Notwendigkeit einer endoskopischen Dilatation oder einer Bauchoperation definiert.

In der Originalarbeit 2 wies die Gruppe mit schwerer Erkrankung ( $\text{MaRIA} > 11$ ) höhere CRP-Werte im Vergleich zur Gruppe mit leichter bis mittelschwerer Erkrankung ( $\text{MaRIA} < 11$ ) auf. Dieser Unterschied war statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ). Diese Ergebnisse heben, wie zuvor in der Literatur beschrieben, den CRP-Wert als biologischen Krankheitsaktivitätsmarker bei CD-Patienten hervor (15,81). Mesenteriale Fettgewebeveränderungen und CrF werden im MaRIA nicht berücksichtigt. Unserer Meinung nach wurde der Beurteilung von CrF in den Studien zur Analyse der Körperzusammensetzung bei Patienten mit MC zu wenig Aufmerksamkeit geschenkt. Rimola et al. fanden heraus, dass das Vorhandensein von CrF ein negativer Prädiktor für die langfristige Heilung von entzündlichen Läsionen bei Patienten mit MC war, die Tumornekrose-Alpha ( $\text{TNF-}\alpha$ ) erhielten (82). In dieser Studie wurden die schweren entzündlichen Läsionen anhand des MaRIA bewertet.

Die Inzidenz von Sarkopenie in unserer Population betrug 59,6 %. Dies ist höher im Vergleich zu der zuvor von Thiberge et al. genannten Inzidenz (33,6 %) und vergleichbar mit der von Labarthe et al. (50%)(33,83). In unserer Studie war Sarkopenie nicht mit dem Auftreten von Komplikationen oder einer schweren Erkrankung verbunden. Die klinischen Informationen zur Anwendung von Glukokortikoiden waren nur für 86,8 % der Patienten verfügbar. Da bekannt

ist, dass diese Medikamente Muskelatrophie induzieren, können wir nicht ausschließen, dass diese Ergebnisse durch die aktuellen MC-Therapien beeinflusst wurden (84).

Labarthe et al. stellten fest, dass Sarkopenie häufiger bei aktiver als bei inaktiver MC auftrat (OR 2,07, 95 % KI 1,02 – 4,27;  $p = 0,046$ )(33). In dieser Studie wurde ein aktiver MC anhand des Vorhandenseins klinischer Symptome (bewertet durch den Harvey-Bradshaw-Score) und einer MC-bedingten Komplikation mittels MRT diagnostiziert. In unserer Population war Sarkopenie nicht mit einer schweren Erkrankung assoziiert (OR 1,3. (0,53 – 2,40);  $p=0,75$ ). Der Grund dafür ist nicht ersichtlich, da MaRIA als die empfindlichste und spezifischste MRT-Methode zur Beurteilung der MC-Aktivität gilt (85 % bzw. 79 %). Darüber hinaus waren die SMI-Cutoff-Werte zur Definition von Sarkopenie in unserer Studie unterschiedlich, da wir den von Martin et al. beschriebenen Schwellenwert verwendet haben, bei dem der BMI (über oder unter  $25 \text{ kg/m}^2$ ) bei Männern berücksichtigt wird (34).

Die Analyse der Parameter der Körperzusammensetzung in gastrointestinalen Erkrankungen ist nicht auf die CED beschränkt. Zunehmende Hinweise deuten darauf hin, dass Parameter der Körperzusammensetzung insbesondere Sarkopenie wichtige Prädiktoren bei Patienten mit gastrointestinalen Tumoren sind, die Einfluss auf das therapeutische Ansprechen und die klinischen Ergebnisse haben (27). Das PDAC wird durch seine stets wachsende Inzidenz bis 2030 zur zweithäufigsten krebsbedingten Todesursache in Europa aufsteigen (31). Die ungünstige Prognose ist multifaktoriell bedingt. Anhand der aktuellen Evidenzlage war das Ziel der Originalarbeit 3, die Auswirkung von Sarkopenie auf relevante klinische Endpunkte Endpunkten in kurativen und palliativen Settings bei Patienten mit PDAC (basierend auf einer großen Patientenstichprobe) zu ermitteln.

Der Zusammenhang zwischen Sarkopenie und klinischen Endpunkten bei Patienten mit PDAC wurde in früheren Metaanalysen durch unterschiedliche Kriterien bewertet. Mintziras et al. untersuchten den Einfluss von Sarkopenie auf Mortalität und postoperative Komplikationen bei Patienten mit PDAC. Sie fanden einen Zusammenhang zwischen Sarkopenie und OS (32). Die Analyse umfasste allerdings andere Tumorentitäten außer PDAC. Während 41,7 % der eingeschlossenen Patienten nur eine palliative Behandlung erhielten, wurde keine separate

Subgruppenanalyse zwischen kurativen und palliativen Settings durchgeführt. Es wurde jedoch keine Metaanalyse zu postoperativen Komplikationen durchgeführt (90).

Die Metaanalyse von Ratnayake et al. analysierte 13 Studien mit 3608 Patienten bezüglich eines Zusammenhangs zwischen Sarkopenie und postoperativen Komplikationen bei Patienten, die eine Pankreasresektion erhielten. Nur 55,3 % der Patienten hatten PDAC. Es wurde kein Einfluss der Sarkopenie auf das postoperative Ergebnis festgestellt (85). In der Metaanalyse von Bundred et al. konnte Sarkopenie mit OS und perioperativer Mortalität assoziiert werden. Es wurde kein Zusammenhang zu allgemeinen postoperativen Wort fehlt gefunden (86). Von den 42 eingeschlossenen Studien bewerteten nur 34 Sarkopenie mittels Computertomographie. Nur 10 Studien untersuchten den Einfluss einer präoperativen Sarkopenie auf das Gesamtüberleben. Es wurde keine Subgruppenanalyse für Patienten durchgeführt, die eine palliative oder kurative Behandlung erhielten. Pierobon et al. berichteten über einen Einfluss von Sarkopenie auf das OS nach einer Operation bei PDAC, Allerdings konnten sie keinen Zusammenhang zu postoperativen Komplikationen feststellen (87).

Unseres Wissens nach ist dies die erste Metaanalyse, die die Prävalenz von Sarkopenie bei PDAC-Patienten in palliativen und kurativen Settings bewertet. Wir fanden heraus, dass die Rate der Patienten mit Sarkopenie im palliativen Setting höher war als im kurativen Setting. Ob es einen kausalen Zusammenhang gibt, der den Behandlungszusammenhang beeinflussen würde, kann nur spekuliert werden. Es ist bekannt, dass tumorassoziierte Entzündungen zur Genese von Sarkopenie bei Krebspatienten beitragen (88). Es ist davon auszugehen, dass Patienten mit Sarkopenie eine systemische Therapie schlechter vertragen als Patienten ohne Sarkopenie.

Proinflammatorische Zytokine wie TNF- $\alpha$ , Interleukin 1 und Interleukin 6 führen zu Veränderungen in metabolischen und endokrinen Signalwegen und haben katabolische Wirkungen, die zu Muskelabbau führen (89,90). Eine geringe SMM kann selbst zu einer lokalen Entzündung beitragen und die systemische Entzündung weiter vorantreiben. Dies könnte die Aggressivität des Tumors erhöhen und das Ansprechen auf die Behandlung beeinträchtigen, was zu einer verkürzten Überlebenszeit führt (89,91). Palliativpatienten weisen in der Regel

ein fortgeschritteneres Tumorstadium und eine schlechtere körperliche Verfassung auf, was die Körperzusammensetzung beeinträchtigt. Angesichts der hohen Prävalenz von Sarkopenie in beiden Behandlungsgruppen und des negativen Zusammenhangs mit dem Ergebnis unterstreicht unsere Studie die Notwendigkeit peritherapeutischer Interventionen, um diesen Einfluss zu reduzieren. Vorbeugende Maßnahmen können Bewegung, Nahrungsergänzung und pharmazeutische Ansätze umfassen (92,93).

Wir fanden einen signifikanten, aber moderaten Einfluss der Sarkopenie auf das OS in beiden Gruppen. Die Heterogenität zwischen den Studien war moderat bis hoch. Ebenso war Sarkopenie mit einem niedrigeren DFS assoziiert. Wir haben keinen Zusammenhang zwischen Sarkopenie und allgemeinen oder schwerwiegenden postoperativen Komplikationen festgestellt. Die Prävalenz der Sarkopenie war im palliativen Setting signifikant höher als im kurativen Setting. Unsere Metaanalyse zeigte, dass Sarkopenie bei Patienten mit PDAC sowohl in der palliativen als auch in der kurativen Behandlung mit einem schlechteren Gesamtüberleben verbunden ist. Die Prävalenz der Sarkopenie ist in der Palliativgruppe höher als in der Kurativgruppe. Patienten mit Sarkopenie zeigten auch niedrigere DFS-Raten. Wir fanden keinen Zusammenhang zwischen Sarkopenie und postoperativen Ergebnissen. Die Beurteilung der Sarkopenie ist für die personalisierte Onkologie relevant und kann für die Risikostratifizierung bei onkologischen Patienten hilfreich sein.

### *Limitationen*

#### Originalarbeit 1 und 2

Eine Limitation der Arbeit war das monozentrische Setting und die retrospektive Methodik. Die anthropometrischen Messungen wurden aus den elektronischen Krankenakten extrahiert. Außerdem waren die klinischen Daten der medikamentösen MC-Therapie unvollständig. MC-Patienten mit akutem Abdomen, die sich aufgrund von akuten Komplikationen (wie z.B. gastrointestinale Blutung, Hohlorganperforation oder Ileus) in der Klinik notfallmäßig vorstellen, benötigen in der Regel eine CT-Untersuchung als Akutdiagnostik (36,94). Ein Teil der Patienten mit MC und Abszessen wurde ebenfalls im notfallmedizinischen Kontext mit CT untersucht ggf. mittels einer CT-gesteuerter Drainage behandelt und wurden somit nicht eingeschlossen. Außerdem wurden MC-Patienten mit Kontraindikationen für die MRT-Untersuchung, wie z.B. LVAD-Systeme, nicht MRT-taugliche Schrittmacher-Systeme oder

bekanntesten Allergien auf gadoliniumhaltige Kontrastmittel ebenfalls nicht in unserer Studie eingeschlossen (95).

Die Quantifizierung von Parametern der Körperzusammensetzung aus MRT-Untersuchungen ist bislang kein standardisiertes Verfahren und es gibt große Unterschiede hinsichtlich des Protokolls, der verwendeten Software und Normalisierungsfaktoren (39,96). Die Auswertung der Körperzusammensetzung, der MC-Komplikationen und -Aktivität (anhand des MaRIA-Wertes) im zeitlichen Verlauf der Erkrankung bzw. zu verschiedenen Zeitpunkten der Erkrankung wurden in den vorliegenden Arbeiten nicht analysiert. Prospektive Studien können dieser Frage nachgehen.

### Originalarbeit 3

Unsere Metaanalyse hat mehrere Limitationen. Es wurden nur Studien auf Englisch eingeschlossen. Alle eingeschlossenen Studien waren retrospektive Studien. Nur bestimmte Messungen der Sarkopenie (SMI und PMI) wurden als Einschlusskriterium akzeptiert. Wir haben uns für eine standardisierte Methode (auf schnittbildgebenden Verfahren basierend) zur Skelettmuskelmessung entschieden. Dies lässt jedoch andere mögliche Bewertungen der Körperzusammensetzung wie z.B. die bioelektrische Impedanz aus. Die Definition (die Cut-off-Werte) von Sarkopenie in den Studien war variabel. Eine Reihe von Studien musste bei heterogener Kohorte (mit unterschiedlichen Tumorentitäten außer PDAC) ausgeschlossen werden. Darüber hinaus bezieht sich die vorliegende Metaanalyse ausschließlich auf Sarkopenie, die Rolle von anderen Parametern der Körperzusammensetzung wie z.B. SAT, VAT oder VAT/SAT, sowie die Zusammenhänge mit Komorbiditäten wurden nicht berücksichtigt.

### Schlussfolgerungen

- Die Ergebnisse der Originalarbeit 1 zeigten, dass das Vorkommen von Fisteln bei MC mit CrF und einem erhöhtem VAT/SAT signifikant assoziiert ist.
- Die Originalarbeit 2 zeigte das CrF signifikant mit einer schwereren MC-Aktivität (gemessen durch MaRIA) assoziiert ist.
- Die Originalarbeit 3 ergab, dass Sarkopenie bei Patienten mit PDAC in palliativen und kurativen Settings mit dem OS aber nicht mit den postoperativen Komplikationen assoziiert ist.

## 5. Zusammenfassung

Die Originalarbeiten 1 und 2 sind Querschnittstudien mit einer Kohorte von 114 Patienten mit Morbus Crohn (MC), welche sich zwischen Juni 2010 und April 2020 am Uniklinikum Magdeburg einer Magnetresonanz-Enterographie (MR- Enterographie) unterzogen haben. Nach Erfassung der klinischen Daten wurden mittels eines semi-automatischen Verfahrens die Parameter der Körperzusammensetzung in opportunistischen MRT-Untersuchungen auf Höhe LWK3 quantifiziert. Folglich wurden qualitativ *creeping fat* (CrF) und Komplikationen (Strikturen, Fisteln und Abszesse) bewertet (Originalarbeiten 1). Anschließend wurde die MC-Krankheitsaktivität mit Hilfe des MR-Index of activity (MaRIA) bestimmt (Originalarbeiten 2).

Bei den Patienten mit Komplikationen (n = 60) wurden 47 Strikturen, 7 Abszesse und 18 Fisteln identifiziert. Es gab keine signifikanten Unterschiede in den Gruppen der entzündlichen und komplizierten Erkrankung für SATI (subkutaner Fettgewebsindex) (niedriger – vs. erhöhter SATI) (p = 0,25), VATI (viszeraler Fettgewebsindex) (niedriger– vs. erhöhter -VATI) (p = 0,84) und VAT/SAT (Verhältnis von subkutanem Fettgewebe zu viszeralem Fettgewebe) (niedriges - vs. erhöhtes VAT/SAT) (p = 0,56). Sarkopenie wurde anhand des Skelettmuskelindex (SMI) gemessen und bei 68 Patienten (59,6 %) festgestellt. Die Prävalenz der Sarkopenie unterschied sich in den Gruppen der entzündlichen und komplizierten Erkrankung nicht (p = 0,50). Die Analyse der spezifischen Komplikationen zeigte, dass das Vorkommen von Fisteln mit CrF (Odds Ratio [OR] 5,07, 95 % Konfidenzintervall [KI] 1,76–14,56; p=<0,001) und einem erhöhten VAT/SAT (OR: 3,82, 95 % KI 1,34– 10,85; p = 0,01) assoziiert war. Anhand des MaRIA-Wertes wurden die Patienten in die Gruppen der leicht- bis mittelschweren, MaRIA < 11 (n = 47), und schweren Erkrankung, MaRIA ≥ 114 (n = 67) eingeteilt. In der univariaten und der multivariaten Analyse war ein positives CrF mit einer schweren Erkrankung signifikant assoziiert (OR: 10,72, 95 % KI 3,01 – 38,14; p = < 0,001) und (OR: 11,50, 95 % KI 3,13 – 42,17; p =<0,001). In der multivariaten Analyse war ein Body-Mass-Index (BMI) ≥ 25 (kg/m<sup>2</sup>) ein Schutzfaktor vor schwerer Krankheitsaktivität (OR: 0,34, 95 CI % 0,12 – 0,95; p = 0,04). Das männliche Geschlecht (univariate Analyse, OR: 1,05, 95 CI % 0,50 – 1,05; p = 0,90), das Alter bei Erstdiagnose, ein erhöhter SATI (p = 0,48), ein erhöhter VATI (p = 0,87), ein erhöhtes VAT/SAT (p = 0,22) oder Sarkopenie (p = 0,75) waren nicht signifikant mit einer schweren Erkrankung assoziiert.

Bei der Originalarbeit 3 wurde eine Metaanalyse durchgeführt, bei der der Zusammenhang zwischen Sarkopenie und klinischen Endpunkten in palliativen und kurativen Settings bei Patienten mit duktalem Adenokarzinom des Pankreas (PDAC) analysiert wurde. 22 Studien wurden eingeschlossen, diese umfassten 3958 Patienten. Die Prävalenz der Sarkopenie betrug 38,7 % und war mit einem schlechteren Gesamtüberleben (OS) in der univariaten (Hazard Ratio [HR] 1,79, KI 1,41-2,28,  $p < 0,001$ ) und multivariaten Analyse (HR 1,62, KI 1,27-2,07,  $p < 0,001$ ) im kurativen Setting assoziiert. Für das palliative Setting zeigte die gepoolte HR (HR 1,56, KI 1,21–2,02,  $p < 0,001$ ) und die multivariable Analyse (HR 1,77, KI 1,39–2,26,  $p < 0,001$ ) dass, Sarkopenie mit dem OS assoziiert war. Sarkopenie war in der univariablen Analyse nicht mit einer höheren Rate an postoperativen Komplikationen assoziiert (OR 1,10, KI 0,70-1,72,  $p=0,69$ ).

## 6. Literaturverzeichnis

1. Baumgart DC: Diagnostik und therapie von morbus Crohn und colitis ulcerosa. Dtsch Arztebl 2009; 106: 123–33.
2. Sturm A, Atreya R, Bettenworth D, et al.: Aktualisierte S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) - August 2021 - AWMF-Registernummer: 021-004. Z Gastroenterol 2022; 60: 332–418.
3. Kurban M, Zeng N, Wang M, et al.: Role of Human Body Composition Analysis and Malnutrition Risk Questionnaire in the Assessment of Nutritional Status of Patients With Initially Diagnosed Crohn’s Disease. Front Med 2020; 7: 1–8.
4. Schütz L, Radke M, Menzel S, Däbritz J: Long-term implications of structured transition of adolescents with inflammatory bowel disease into adult health care: A retrospective study. BMC Gastroenterol 2019; 19: 1–12.
5. Irwin J, Ferguson E, Simms LA, Hanigan K, Carbonnel F, Radford-Smith G: A rolling phenotype in Crohn’s disease. PLoS One 2017; 12: 1–13.
6. Alatab S, Sepanlou SG, Ikuta K, et al.: The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet Gastroenterol Hepatol 2020; 5: 17–30.
7. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF: The Montreal classification of inflammatory bowel disease: Controversies, consensus, and implications. Gut 2006; 55: 749–53.
8. Gajendran M, Loganathan P, Catinella AP, Hashash JG: A comprehensive review and update on Crohn’s disease. Disease-a-Month 2018; 64: 20–57.
9. Rozendorn N, Amitai MM, Eliakim RA, Kopylov U, Klang E: A review of magnetic resonance enterography-based indices for quantification of Crohn’s disease inflammation. Therap Adv Gastroenterol 2018; 11: 1–21.
10. De Groof EJ, Carbonnel F, Buskens CJ, Bemelman WA: Abdominal abscess in Crohn’s disease: Multidisciplinary management. Dig Dis 2014; 32: 103–9.
11. Ahmad R, Ajlan AM, Eskander AA, et al.: Magnetic resonance imaging in the management of Crohn’s disease: a systematic review and meta-analysis. Insights Imaging 2021; 12.



12. Wald D et al.: Quantifizierung des viszeralen, subkutanen und totalen Fettgewebes in Ganzkörper MRT Bildern. In: Bildverarbeitung für die Medizin 2011 Informatik aktuell Springer, Berlin, Heidelberg 2011.
13. Bunnell KM, Thaweethai T, Buckless C, et al.: Body composition predictors of outcome in patients with COVID-19. *Int J Obes* 2021; 45: 2238–43.
14. Bryant R V, Trott MJ, Bartholomeusz FD, Andrews JM: Systematic review: body composition in adults with inflammatory bowel disease.
15. Hilligsøe M, Eriksen ND, Jacobsen MH et al.: Associations between Body Composition, Disease Activity and Quality of Life in Patients with Crohn's Disease: A Cross-Sectional Study. *Adv Res Gastroenterol Hepatol* 2019; 12.
16. Johnson AM, Jr EVL: of Inflammatory Bowel Disease. 2020; 16: 350–9.
17. Jiang K, Chen B, Lou D, et al.: Systematic review and meta-analysis: association between obesity/overweight and surgical complications in IBD. *Int J Colorectal Dis* 2022; 37: 1485–96.
18. Büning C, Von Kraft C, Hermsdorf M, et al.: Visceral adipose tissue in patients with Crohn's disease correlates with disease activity, inflammatory markers, and outcome. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21: 2590–7.
19. Holt DQ, Moore GT, Strauss BJG, Hamilton AL, De Cruz P, Kamm MA: Visceral adiposity predicts post-operative Crohn's disease recurrence. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 45: 1255–64.
20. Cravo ML, Velho S, Torres J, et al.: Lower skeletal muscle attenuation and high visceral fat index are associated with complicated disease in patients with Crohn's disease: An exploratory study. *Clin Nutr ESPEN* 2017; 21: 79–85.
21. Erhayiem B, Dhingsa R, Hawkey CJ, Subramanian V: Ratio of Visceral to Subcutaneous Fat Area Is a Biomarker of Complicated Crohn's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 684-687.e1.
22. Eder P, Adler M, Dobrowolska A, Kamhieh-Milz J, Witowski J: The role of adipose tissue in the pathogenesis and therapeutic outcomes of inflammatory bowel disease. *Cells* 2019; 8.
23. Ha CWY, Martin A, Sepich-Poore GD, et al.: Translocation of Viable Gut Microbiota to Mesenteric Adipose Drives Formation of Creeping Fat in Humans. *Cell* 2020; 183: 666-683.e17.

24. Althoff P, Schmiegel W, Lang G, Nicolas V, Brechmann T: Creeping Fat Assessed by Small Bowel MRI Is Linked to Bowel Damage and Abdominal Surgery in Crohn's Disease. *Dig Dis Sci* 2019; 64: 204–12.
25. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al.: Sarcopenia: Revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing* 2019; 48: 16–31.
26. Vogele D, Otto S, Sollmann N, et al.: Sarcopenia – Definition, Radiological Diagnosis, Clinical Significance. *RöFo - Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der Bildgeb Verfahren* 2023; .
27. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al.: Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing* 2019; 48: 16–31.
28. Schneider S, Al-Jaouni R, Filippi J, et al.: Sarcopenia is prevalent in patients with Crohn's disease in clinical remission. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 1562–8.
29. Erős A, Soós A, Hegyi P, et al.: Sarcopenia as an independent predictor of the surgical outcomes of patients with inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Surg Today* 2020; 50: 1138–50.
30. Zhou Z, Xiong Z, Shen Y, Li Z, Hu X, Hu D: Magnetic resonance imaging-based body composition is associated with nutritional and inflammatory status: a longitudinal study in patients with Crohn's disease. *Insights Imaging* 2021; 12.
31. Belyaev O, Uhl W: Pankreaskarzinom – Pathologie, Ätiologie und diagnostisches Vorgehen. *Allg und Visz up2date* 2019; 13: 495–508.
32. Mintziras I, Miligkos M, Wächter S, Manoharan J, Maurer E, 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* 2018; 59: 19–26.
33. Labarthe G, Dolores M, Verdalle-Cazes M, et al.: Magnetic resonance imaging assessment of body composition parameters in Crohn's disease. *Dig Liver Dis* 2020; 52: 878–84.
34. Feng Z, Rong P, Luo M, Sun X, Wang W: Influence of Methods Used to Establish Sarcopenia Cutoff Values for Skeletal Muscle Measures Using Unenhanced and Contrast-Enhanced Computed Tomography Images. *J Parenter Enter Nutr* 2019; 43: 1028–36.
35. Stoddard PB, Ghazi LJ, Wong-You-Cheong J, Cross RK, Vandermeer FQ: Magnetic resonance enterography: State of the art. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21: 229–39.

36. Barat M, Hoeffel C, Bouquot M, et al.: Preoperative evaluation of small bowel complications in Crohn's disease: comparison of diffusion-weighted and contrast-enhanced MR imaging. *Eur Radiol* 2019; 29: 2034–44.
37. Amitai MM, Raviv-Zilka L, Hertz M, et al.: Main imaging features of crohn's disease: Agreement between MR-enterography and CT-enterography. *Isr Med Assoc J* 2015; 17: 293–7.
38. Koitka S, Kroll L, Malamutmann E, Oezcelik A, Nensa F: Fully automated body composition analysis in routine CT imaging using 3D semantic segmentation convolutional neural networks. *Eur Radiol* 2021; 31: 1795–804.
39. Park J, Gil JR, Shin Y, et al.: Reliable and robust method for abdominal muscle mass quantification using CT/MRI: An explorative study in healthy subjects. *PLoS One* 2019; 14: 1–14.
40. Kobayashi T, Kawai H, Nakano O, et al.: Prognostic value of subcutaneous adipose tissue volume in hepatocellular carcinoma treated with transcatheter intra-arterial therapy. *Cancer Manag Res* 2018; 10: 2231–9.
41. Ziegler A, Antes G, König IR: Bevorzugte Report Items für systematische Übersichten und Meta-Analysen: Das PRISMA-Statement. *Dtsch Medizinische Wochenschrift* 2011; 136: 9–15.
42. Wells G, Shea B, O'Connell D, et al.: The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. 2008.
43. Egger M, Smith GD, Schneider M, Minder C: Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997; 315: 629–34.
44. Leeflang MMG: Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy. *Ann Intern Med* 2008; 149: 889.
45. Zamora J, Abraira V, Muriel A, Khan K, Coomarasamy A: Meta-DiSc: A software for meta-analysis of test accuracy data. *BMC Med Res Methodol* 2006; 6: 31.
46. DerSimonian R, Laird N: Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986; 7: 177–88.
47. Tan BHL, Birdsell LA, Martin L, Baracos VE, Fearon KCH: Sarcopenia in an overweight or obese patient is an adverse prognostic factor in pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 6973–9.

48. Basile D, Parnofiello A, Vitale MG, et al.: The IMPACT study: early loss of skeletal muscle mass in advanced pancreatic cancer patients. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2019; 10: 368–77.
49. Choi Y, Oh DY, Kim TY, et al.: Skeletal muscle depletion predicts the prognosis of patients with advanced pancreatic cancer undergoing palliative chemotherapy, independent of body mass index. *PLoS One* 2015; 10: 1–13.
50. Kim IH, Choi MH, Lee IS, Hong TH, Lee MA: Clinical significance of skeletal muscle density and sarcopenia in patients with pancreatic cancer undergoing first-line chemotherapy: a retrospective observational study. *BMC Cancer* 2021; 21: 1–9.
51. Kays JK, Shahda S, Stanley M, et al.: Three cachexia phenotypes and the impact of fat-only loss on survival in FOLFIRINOX therapy for pancreatic cancer. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2018; 9: 673–84.
52. Dalal S, Hui D, Bidaut L, et al.: Relationships Among Body Mass Index, Longitudinal Body Composition Alterations, and Survival in Patients With Locally Advanced Pancreatic Cancer Receiving Chemoradiation. A Pilot Stud. *J Pain Symptom Manag* 2012; 44: 181–91.
53. Park I, Choi SJ, Kim YS, et al.: Prognostic factors for risk stratification of patients with recurrent or metastatic pancreatic adenocarcinoma who were treated with gemcitabine-based chemotherapy. *Cancer Res Treat* 2016; 48: 1264–73.
54. Nakano O, Kawai H, Kobayashi T, et al.: Rapid decline in visceral adipose tissue over 1 month is associated with poor prognosis in patients with unresectable pancreatic cancer. *Cancer Med* 2021; 10: 4291–301.
55. Sakamoto T, Yagyu T, Uchinaka E, et al.: Sarcopenia as a prognostic factor in patients with recurrent pancreatic cancer: A retrospective study. *World J Surg Oncol* 2020; 18: 1–7.
56. Kurita Y, Kobayashi N, Tokuhisa M, et al.: Sarcopenia is a reliable prognostic factor in patients with advanced pancreatic cancer receiving FOLFIRINOX chemotherapy. *Pancreatology* 2019; 19: 127–35.
57. Cho WK, Yu J II, Park HC, Lim DH, Kim TH, Chie EK: Impact of sarcopenia on survival of pancreatic cancer patients treated with concurrent chemoradiotherapy. *Tumori* 2021; 107: 247–53.
58. Uemura S, Iwashita T, Ichikawa H, et al.: The impact of sarcopenia and decrease in skeletal muscle mass in patients with advanced pancreatic cancer during FOLFIRINOX therapy. *Br J Nutr* 2021; 125: 1140–7.

59. Takeda T, Sasaki T, Suzumori C, et al.: The impact of cachexia and sarcopenia in elderly pancreatic cancer patients receiving palliative chemotherapy. *Int J Clin Oncol* 2021; 26: 1293–303.
60. Sato H, Goto T, Hayashi A, et al.: Prognostic significance of skeletal muscle decrease in unresectable pancreatic cancer: Survival analysis using the Weibull exponential distribution model. *Pancreatology* 2021; 21: 892–902.
61. Okumura S, Kaido T, Hamaguchi Y, et al.: Visceral Adiposity and Sarcopenic Visceral Obesity are Associated with Poor Prognosis After Resection of Pancreatic Cancer. *Ann Surg Oncol* 2017; 24: 3732–40.
62. Peng P, Hyder O, Firoozmand A, et al.: Impact of Sarcopenia on Outcomes Following Resection of Pancreatic Adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg* 2012; 16: 1478–86.
63. Choi MH, Yoon SB, Lee K, et al.: Preoperative sarcopenia and post-operative accelerated muscle loss negatively impact survival after resection of pancreatic cancer. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2018; 9: 326–34.
64. Gruber ES, Jomrich G, Tamandl D, Gnant M, Schindl M, Sahora K: Erratum: Sarcopenia and sarcopenic obesity are independent adverse prognostic factors in resectable pancreatic ductal adenocarcinoma (*PLoS ONE* (2019) 14:5 (e0215915) DOI: 10.1371/journal.pone.0215915). *PLoS One* 2020; 15: 1–18.
65. Ryu Y, Shin SH, Kim JH, et al.: The effects of sarcopenia and sarcopenic obesity after pancreaticoduodenectomy in patients with pancreatic head cancer. *Hpb* 2020; 22: 1782–92.
66. Peng YC, Wu CH, Tien YW, Lu TP, Wang YH, Chen B Bin: Preoperative sarcopenia is associated with poor overall survival in pancreatic cancer patients following pancreaticoduodenectomy. *Eur Radiol* 2021; 31: 2472–81.
67. Jin K, Tang Y, Wang A, et al.: Body Composition and Response and Outcome of Neoadjuvant Treatment for Pancreatic Cancer. *Nutr Cancer* 2022; 74: 100–9.
68. Rom H, Tamir S, Van Vugt JLA, et al.: Sarcopenia as a Predictor of Survival in Patients with Pancreatic Adenocarcinoma After Pancreatectomy. *Ann Surg Oncol* 2022; 29: 1553–63.
69. Dhaliwal A, Quinlan JI, Overthrow K, et al.: Sarcopenia in inflammatory bowel disease: A narrative overview. *Nutrients* 2021; 13: 1–17.

70. Bryant RV, Schultz CG, Ooi S, et al.: Visceral Adipose Tissue Is Associated with Strictureing Crohn's Disease Behavior, Fecal Calprotectin, and Quality of Life. *Inflamm Bowel Dis* 2019; 25: 592–600.
71. Zhou Z, Xiong Z, Xie Q, et al.: Computed tomography-based multiple body composition parameters predict outcomes in Crohn's disease. *Insights Imaging* 2021; 12.
72. Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I, Gendre JP, Cosnes J: Predictors of crohn's disease. *Gastroenterology* 2006; 130: 650–6.
73. Yoo JH, Holubar S, Rieder F: Fibrostenotic strictures in Crohn's disease. *Intest Res* 2020; 18: 379–401.
74. Mendall MA, Viran Gunasekera A, Joseph John B, Kumar D: Is obesity a risk factor for crohn's disease? *Dig Dis Sci* 2011; 56: 837–44.
75. Brown P, Clark T, Dowson G, et al.: Relationship of body mass index to clinical outcomes after infliximab therapy in patients with Crohn's disease. *J Crohn's Colitis* 2016; 10: 1144–50.
76. Jain A, Bricker J, Kappelman MD, Dotson JL: Overweight and Obese Status Is Not Associated With Disease Activity for Children and Adolescents With Newly Diagnosed Inflammatory Bowel Disease. *Am J Gastroenterol* 2022; 117: 1146–53.
77. Madeira A, Serena C, Ejarque M, et al.: Crohn's disease increases the mesothelial properties of adipocyte progenitors in the creeping fat. *Int J Mol Sci* 2021; 22.
78. Kaess BM, Pedley A, Massaro JM, Murabito J, Hoffmann U, Fox CS: The ratio of visceral to subcutaneous fat, a metric of body fat distribution, is a unique correlate of cardiometabolic risk. *Diabetologia* 2012; 55: 2622–30.
79. Xiong Z, Zhou Z, Hao L, et al.: The relationship between perianal fistula activity and abdominal adipose tissue in Crohn's disease: an observational study. *Insights Imaging* 2022; 13.
80. Favre L, Marino L, Roth A, et al.: The Reduction of Visceral Adipose Tissue after Roux-en-Y Gastric Bypass Is more Pronounced in Patients with Impaired Glucose Metabolism. *Obes Surg* 2018; 28: 4006–13.
81. Yang DH, Yang SK, Park SH, et al.: Usefulness of C-reactive protein as a disease activity marker in Crohn's disease according to the location of disease. *Gut Liver* 2015; 9: 80–6.

82. Rimola J, Fernández-Clotet A, Capozzi N, et al.: Pre-treatment magnetic resonance enterography findings predict the response to TNF-alpha inhibitors in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2020; 52: 1563–73.
83. Thiberge C, Charpentier C, Gillibert A, et al.: Lower subcutaneous or visceral adiposity assessed by abdominal computed tomography could predict adverse outcome in patients with Crohn's disease. *J Crohn's Colitis* 2018; 12: 1429–37.
84. Sato AY, Richardson D, Cregor M, et al.: Glucocorticoids induce bone and muscle atrophy by tissue-specific mechanisms upstream of E3 ubiquitin ligases. *Endocrinology* 2017; 158: 664–77.
85. Ratnayake CB, Loveday BP, Shrikhande S V., Windsor JA, Pandanaboyana S: Impact of preoperative sarcopenia on postoperative outcomes following pancreatic resection: A systematic review and meta-analysis. *Pancreatology* 2018; 18: 996–1004.
86. Bundred J, Kamarajah SK, Roberts KJ: Body composition assessment and sarcopenia in patients with pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *Hpb* 2019; 21: 1603–12.
87. Pierobon ES, Moletta L, Zampieri S, et al.: The prognostic value of low muscle mass in pancreatic cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Med* 2021; 10.
88. Williams GR, Dunne RF, Giri S, Shachar SS, Caan BJ: Sarcopenia in the Older Adult With Cancer. *J Clin Oncol* 2021; 39: 2068.
89. Feliciano EMC, Kroenke CH, Meyerhardt JA, et al.: Association of Systemic Inflammation and Sarcopenia With Survival in Nonmetastatic Colorectal Cancer: Results From the C SCANS Study. *JAMA Oncol* 2017; 3: e172319–e172319.
90. Cohen S, Nathan JA, Goldberg AL: Muscle wasting in disease: molecular mechanisms and promising therapies. *Nat Rev Drug Discov* 2015; 14: 58–74.
91. Durham WJ, Dillon EL, Sheffield-Moore M: Inflammatory burden and amino acid metabolism in cancer cachexia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009; 12: 72.
92. Maddocks M, Murton AJ, Wilcock A: Improving muscle mass and function in cachexia: non-drug approaches. *Curr Opin Support Palliat Care* 2011; 5: 361–4.
93. Uchitomi R, Oyabu M, Kamei Y: Vitamin D and Sarcopenia: Potential of Vitamin D Supplementation in Sarcopenia Prevention and Treatment. *Nutrients* 2020; 12: 1–12.
94. Kúsulas-Delint, Deyanira; González-Regueiro, José A.; Rodríguez-Aldama, Juan C; García-Miranda, Fernanda S; García-Santos, Raúl A.; Lizardo, Adolfo E.; Gutiérrez-Grobe

Y: Crohn's disease. Review and current concepts. *Rev Investig Médica Sur Mex* 2016; 23: 10–20.

95. Sempere GAJ, Sanjuan VM, Chulia EM, et al.: MRI evaluation of inflammatory activity in Crohn's disease. *Am J Roentgenol* 2005; 184: 1829–35.

96. Boutin RD, Yao L, Canter RJ, Lenchik L: Sarcopenia: Current concepts and imaging implications. *Am J Roentgenol* 2015; 205: W255–66.



## 7. Danksagungen

Mein Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Surov, der mir Mut zur Forschung gegeben und mich mit seinen Ideen unterstützt hat. Meine Dankbarkeit gilt auch Prof. Dr. med. Pech, der mir die Möglichkeit gegeben hat in die Radiologie einzusteigen und mich wissenschaftlich weiter zu entwickeln. Des Weiteren möchte ich mich bei meinen Kollegen Bohdan Melekh und Pablo Rodríguez-Feria bedanken, die intensiv an der vorliegenden Arbeit mitgearbeitet haben. Ohne sie wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen. Besonderen Dank meiner Ehefrau Wiebke Flintrop und ihrer Familie Thomas, Ute, Frauke und Imke, die mir in Deutschland eine zweite Heimat gegeben haben und mich ständig unterstützt haben. Zum Schluss möchte ich mich bei meinen Eltern Felix Barajas Blanco und Herlinda Ordonez Carillo bedanken, die mir im Leben alle Möglichkeiten gegeben haben.

## 8. Veröffentlichungen

- 1) **Barajas Ordonez F**, Melekh B, Rodríguez-Feria P, Melekh O, Thormann M, Damm R, Omari J, Pech M, Surov A. Body composition predictors of complicated Crohn's disease. *Dig Dis*. 2023 Jan 31. doi: 10.1159/000529426. Epub ahead of print. PMID: 36720207.
- 2) **Barajas Ordonez F**, Melekh B, Rodríguez-Feria P, Damm R, Thormann M, March C, Omari J, Pech M, Surov A. Parameters of body composition and creeping fat are associated with activity of Crohn's disease. *Magn Reson Imaging*. 2023 Jan 10;98:1-6. doi: 10.1016/j.mri.2023.01.005. Epub ahead of print. PMID: 36634829.
- 3) Thormann M, Hinnerichs M, **Barajas Ordonez F**, Saalfeld S, Perrakis A, Croner R, Omari J, Pech M, Zamsheva M, Meyer HJ, Wienke A, Surov A. Sarcopenia is an Independent Prognostic Factor in Patients With Pancreatic Cancer - a Meta-analysis. *Acad Radiol*. 2022 Dec 21:S1076-6332(22)00581-5. doi: 10.1016/j.acra.2022.10.025. Epub ahead of print. PMID: 36564257.

## Body Composition Predictors of Complicated Crohn's Disease

Felix Barajas Ordonez<sup>a</sup> Bohdan Melekh<sup>a</sup> Pablo Rodríguez-Feria<sup>b</sup>  
Oksana Melekh<sup>a</sup> Maximilian Thormann<sup>a</sup> Robert Damm<sup>a, c</sup> Jazan Omari<sup>a</sup>  
Maciej Pech<sup>a</sup> Alexey Surov<sup>a, d</sup>

<sup>a</sup>University Clinic for Radiology and Nuclear Medicine, University Hospital Magdeburg, Magdeburg, Germany;

<sup>b</sup>Department of International Health, Care and Public Health Research Institute, Maastricht University, Maastricht, The Netherlands; <sup>c</sup>Radiology Practice, Dessau, Germany; <sup>d</sup>Department of Radiology, Neuroradiology and Nuclear Medicine, Johannes Wesling University Hospital, Ruhr University Bochum, Minden, Germany

### Keywords

Crohn's disease · Fistula · Subcutaneous adipose tissue · Visceral adipose tissue · Sarcopenia

### Abstract

**Background:** High visceral adipose tissue (VAT) and creeping fat (CrF) in Crohn's disease (CD) have been widely recognized. The VAT to subcutaneous adipose tissue (SAT) ratio and sarcopenia have been associated with CD complications. Studies regarding the influence of body composition predictors on CD complications assessed with magnetic resonance enterography (MRE) are scarce. **Aim:** The aim of this study was to assess body composition parameters and CrF in opportunistic MRE as predictors of complicated CD. **Methods:** This was a retrospective study of 114 patients with inflammatory ( $n = 54$ ) and complicated ( $n = 60$ ) CD. The semi-automated assessment of body composition and the qualitative evaluation of CrF were performed. **Results:** Body composition parameters did not differ between both groups regarding the body mass index ( $p = 0.50$ ), total adipose tissue index (TATI) ( $p = 0.14$ ), subcutaneous adipose tissue index (SATI) ( $p = 0.17$ ), visceral adipose tissue index (VATI) ( $p = 0.33$ ), VAT/SAT ratio ( $p = 0.77$ ), intramuscular adipose tissue

( $p = 0.64$ ), skeletal muscle index ( $p = 0.22$ ), and sarcopenia ( $p = 0.50$ ). 47 strictures, 18 fistulae, and seven abscesses were identified. Fistulae were more likely to occur in patients with CrF (odds ratio [OR] 5.07, 95% confidence interval [CI] 1.76–14.56;  $p < 0.001$ ) and high VAT/SAT ratio (OR: 3.82, 95% CI 1.34–10.85;  $p = 0.01$ ). **Conclusion:** Body composition measurements in CD patients displayed no statistically significant difference between the groups of inflammatory and complicated disease. Nonetheless, CD patients stratified in the group of high VAT/SAT ratio and the presence of CrF should be recognized as risk groups for the occurrence of fistulae.

© 2023 S. Karger AG, Basel

### Introduction

Crohn's disease (CD) is a progressive disorder characterized by recurring inflammation in the gastrointestinal tract [1]. CD behavior is dynamic over time and progression is shaped by the complications [2–4]. CD complications, including stricture, fistula, and abscess are significant events in diseases' course, leading to higher morbidity rates and impaired quality of life, and higher social and economic burden on healthcare systems [5–7].

Hypertrophy of visceral adipose tissue (VAT) and creeping fat (CrF) in CD patients have been widely recognized [8]. CrF is defined as an expansion of adipose tissue around the inflamed and fibrotic intestine [9]. Hypertrophic VAT releases higher levels of interleukins, leading to increased inflammatory response, promoting damage to the mucosa, and potentially increasing the risk of developing complications [8]. Erhayiem et al. [8], in 2011, recognized a high VAT to subcutaneous adipose tissue (SAT) ratio as a potential risk factor for stricturing and fistulizing complications in CD. Accordingly, Bryant et al. [10], in 2018, suggested the importance of the VAT/SAT ratio as a potential biomarker rather than body mass index (BMI) for stricturing complications in CD.

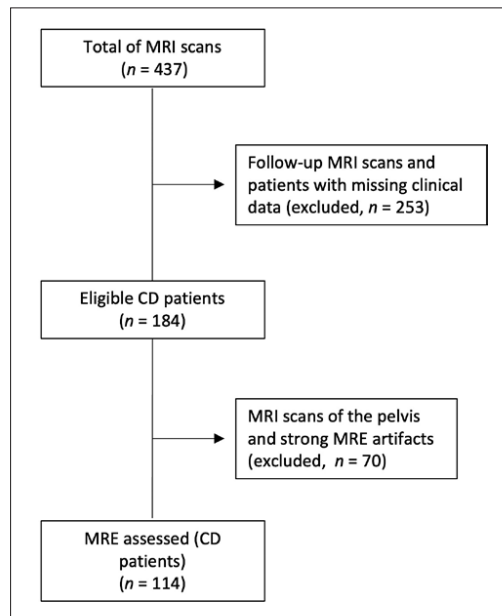
CD has been traditionally associated with malnutrition and lower body mass index (BMI) [11]. Both are key drivers of low skeletal muscle tissue (SMT) and the consequential loss of function, a condition known as sarcopenia [11, 12]. Grillot et al. [13], in 2020, identified that sarcopenia in CD patients negatively impacts the length of hospital stay and surgical outcomes. Zhou et al. [14], in 2021, reported an association between low SMT and complicated CD.

In CD patients magnetic resonance enterography (MRE) is an essential pillar for diagnosis, assessment of disease severity, and complications (outside the acute setting) [15]. Its advantages included the avoidance of radiation exposure and good diagnostic accuracy [16]. So far, the quantification of body composition parameters in CD has been mainly performed on computer tomography (CT) scans [4, 17–22]. Studies regarding the influence of body composition predictors on CD complications assessed with MRE are scarce. This study aimed at retrospectively assessing body composition parameters and CrF on opportunistic MRE scans as predictors of complicated CD.

## Patients and Methods

### Setting and Participants

Patients with diagnosed CD who underwent a magnetic resonance imaging (MRI) scan in the University Clinic for Radiology and Nuclear Medicine (University Hospital Magdeburg) between June 2010 and April 2020 were retrospectively assessed. MRE scans were performed to evaluate disease extension, discard complications, or evaluate therapy response. The inclusion criteria were: (1) first MRE chronologically available and (2) anthropometric data in the clinical records. The exclusion criteria were: (1) MRI of the pelvis and (2) strong MRI artifacts. 437 MRI scans were identified, of which 184 were the first MRI scans. 70 MRI scans were excluded due to examination of the pelvic region or imaging artifacts. The



**Fig. 1.** Flowchart of patient selection. CD, Crohn's disease; MRI, magnetic resonance imaging; MRE, magnetic resonance enterography.

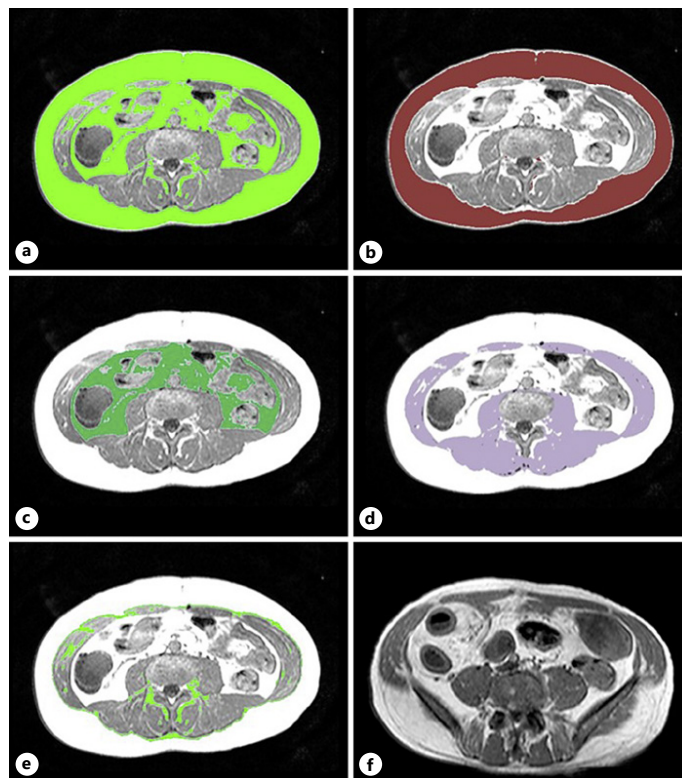
final population was composed of 114 MRE scans (CD patients). A flowchart of patient selection is depicted in Figure 1.

### Data Sources and Baseline Characteristics

A search of MRI scans of CD patients was conducted with the picture-archiving and communication system viewing station (INFINITT Healthcare, Seoul, South Korea). Clinical data of the identified patients were extracted from medical records using the internal database (MEDICO KIS, CompuGroup Medical SE & Co. KGaA, Koblenz, Germany). Clinical data comprised the gender, age at the baseline and at onset, height, and weight, current CD drug therapy, smoking status, and C-reactive protein (CRP) levels. The age at onset was documented based on the Montreal classification as follows: A1 (less than 16 years), A2 (between 17 and 40 years), or A3 (over 40 years) [3].

### MRE Technique

Each MRE scan was performed on a 1.5 T MRI scanner (Intera, Philips Medical Systems, Best, The Netherlands). Optimal small bowel imaging depends on adequate bowel dilatation. The MRE protocol included preparation with fasting overnight. On the day of examination, bowel dilatation was reached through oral administration of 1200 mL of 2.5% sorbitol in small aliquots over 4 h before the examination [18]. Inhibition of intestinal motility was in-



**Fig. 2.** Segmentation of body composition based on cross-sectional area (CSA) measurements at the L3 inferior endplate level in MRE (a–e). **a** Total adipose tissue (TAT). **b** Subcutaneous adipose tissue (SAT). **c** Visceral adipose tissue (VAT). **d** Skeletal muscle tissue (SMT). **e** Intramuscular adipose tissue (IMAT). **f** Creeping fat (CrF), T1-weighted MRE image shows fatty deposition along the mesenteric border of inflamed bowel segment.

duced by applying intravenously 20 mg/mL of N-butylscopolamine (Buscopan, Boehringer Ingelheim, Germany). A gadolinium-based MRI contrast agent (Gadovist, Bayer Vital, Leverkusen, Germany) was administered as an intravenous bolus injection at approximately 0.1 mL/kg. The MRE sequences are displayed in online supplementary Table 1 (for all online suppl. material, see [www.karger.com/doi/10.1159/000529426](http://www.karger.com/doi/10.1159/000529426)).

#### Assessment of Complications and Creeping Fat

Each MRE scan was reviewed in tandem by two physicians to get agreement about the measurements: one senior radiology resident with 4 years of experience in the field of abdominal-pelvic MRI and a senior staff radiologist with more than 15 years of experience in the same field. For each scan, the following aspects were evaluated: (1) visible small bowel stricture, defined as a small bowel lumen <10 mm with or without prestenotic dilatation considering a prestenotic lumen >30 mm dilatation, (2) visible fistula, defined as an abnormal communication between the small bowel, and other organs, (3) visible abscess, defined as an encapsulated collection containing pus and/or gas, and (4) the presence or absence of CrF, defined as fatty deposition along the mesenteric bor-

der of inflamed bowel segment [18, 21, 23]. Depending on the MRE findings, patients were divided into inflammatory and complicated disease. Complicated disease was defined as the presence of stricture, fistula, or abscess [3, 4, 6].

#### Assessment of Body Composition

Body composition measurements were performed on MRE scans using the semiautomated segmentation tool Asan]-Morphometry software (Asan Image Metrics, Seoul, Korea) [24]. The software was operated by a senior radiology resident with 4 years of experience in the field of abdominal-pelvic MRI. The cross-sectional area (CSA) measurements were evaluated at the L3 inferior endplate level. The body composition measurement at this level has often been used as a reference in clinical routine and has been the reference location for analyzing body composition [25]. It included the estimation of total adipose tissue (TAT), SAT, VAT, SMT, and intramuscular adipose tissue (IMAT) in square centimeters (cm<sup>2</sup>) based on the pixel count (Fig. 2). Muscle and adipose tissues were separated using thresholds for the signal intensity (SI) on precontract T1-weighted MRE scans with a value above 350 SI and lower 750 SI for adipose tissue and above 100 SI and lower 350 SI for muscle.

**Table 1.** Baseline characteristics of all CD patients ( $n = 114$ )

	All CD patients, ( $n = 114$ ), $n$ (%)	Inflammatory disease ( $n = 54$ ), $n$ (%)	Complicated disease, ( $n = 60$ ), $n$ (%)	$p$ value
Male	60 (52.6)	30 (55.6)	30 (50.0)	0.55
Age at baseline (years), median, [IQR]	35.50 [27.0–46.3]	38.50 [26.8–47.3]	33.00 [27.0–45.0]	0.91
Age at diagnosis (years), median, [IQR]	26.00 [17.0–36.0]	28.00 [17.0–35.3]	25.50 [17.0–36.8]	0.84
Age of onset				
A1	24 (21.1)	11 (20.4)	13 (21.7)	0.87
A2	69 (60.5)	35 (64.8)	34 (56.7)	0.37
A3	21 (18.4)	8 (14.8)	13 (21.7)	0.35
Current drug therapy <sup>a</sup>				
Corticosteroids	36 (31.6)	19 (35.9)	17 (28.3)	0.27
Biological therapy	22 (19.3)	11 (20.4)	11 (18.3)	0.63
Immunomodulator	25 (21.9)	14 (25.9)	11 (18.3)	0.22
5-aminosalicylic acid	14 (12.3)	5 (9.2)	9 (15.0)	0.41
Current smoker	13 (11.4)	6 (11.1)	7 (11.7)	0.93
CRP (>5 ng/mL)	88 (77.2)	40 (74.1)	48 (80.0)	0.45
BMI (kg/m <sup>2</sup> ), median, [IQR]	21.94 [19.4–24.9]	21.32 [18.8–35.3]	22.21 [19.5–25.2]	0.50
BMI <18.5 kg/m <sup>2</sup>	20 (17.5)	11 (20.4)	9 (15.0)	0.45
BMI 18.5–24.9 kg/m <sup>2</sup>	68 (59.6)	32 (59.3)	36 (60.0)	0.94
BMI >25 kg/m <sup>2</sup>	26 (22.8)	11 (20.4)	15 (25.0)	0.56

Continuous variables are reported as median and interquartile range (IQR). CD, Crohn's disease; CRP, C-reactive protein; BMI, body mass index. <sup>a</sup> Current therapy information was available for 99 patients only.

#### Body Composition Groups

BMI was calculated by using the formula [weight (kg)/height squared (m<sup>2</sup>)] [26]. BMI categories were subdivided as follows: underweight (BMI <18.5 kg/m<sup>2</sup>), normal weight (BMI 18.5–24.9 kg/m<sup>2</sup>), and overweight/obese ( $\geq 25.0$  kg/m<sup>2</sup>) [27]. Sarcopenia was measured in terms of skeletal muscle index (SMI) [12]. The SMI was calculated by dividing the SMT (cm<sup>2</sup>) by height squared (m<sup>2</sup>) [26]. The SMI cutoff values to define sarcopenia for men were 43 (cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>) under a BMI of 25 (kg/m<sup>2</sup>) and 53 (cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>) over a BMI of 25 kg/m<sup>2</sup>, respectively, and 41 (cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>) for women [26, 28]. To calculate TATI, SATI, and VATI, TAT (cm<sup>2</sup>), SAT (cm<sup>2</sup>), and VAT (cm<sup>2</sup>) were divided by the height squared (m<sup>2</sup>), respectively. The sex-specific cutoff values for the classification of SATI (low/normal vs. high SATI) were 40 (cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>) for men and 30 (cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>) for women; for VATI (low/normal vs. high VATI) 44.0 (cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>) for men and 35 (cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>) for women; and for VAT/SAT ratio (low/normal vs. high VAT/SAT ratio) 1.08 for men and 0.86 for women [29, 30].

#### Statistical Analysis

Continuous variables, including body composition parameters, are shown as mean (M) and standard deviation (SD) or median and interquartile range (IQR). The Kolmogorov-Smirnov test was used to assess the normality of the continuous variables. Continuous variables were compared between the groups of inflammatory and complicated CD using the student's  $t$  test. The Mann-Whitney U test was used to assess continuous, not normally distributed variables. Categorical variables, including CrF, were compared using the  $\chi^2$  test or Fisher's exact test, as appropriate. A binary logistic regression model for body composition groups

based on sex-specific values was performed to evaluate the factors associated with stricture, fistula, and abscess. Odds ratio (OR) is presented together with 95% confidence interval (CI). A two-tailed  $p$  value  $\leq 0.05$  was considered statistically significant. IBM SPSS Statistics for Windows, version 27.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) was used as analytic software.

## Results

#### Patient Characteristics

The baseline characteristics of our population ( $n = 114$ ) are shown in Table 1. The median age at baseline was 35.50 years (IQR, 27.0–46.3). The majority of patients were male ( $n = 60$ , 52.6%), and the median BMI was 21.94 (kg/m<sup>2</sup>) (IQR, 19.4–24.9). We identified 54 patients with inflammatory and 60 with complicated CD. The groups of inflammatory and complicated disease were well-matched for gender, age at the baseline, age of onset, current drug therapy, current smoking status, BMI categories, and CRP levels (>5 ng/mL).

#### Comparison of the Body Composition Parameters in the Inflammatory and Complicated Disease

Body composition parameters in the groups of inflammatory and complicated disease are listed in Table 2.

**Table 2.** Body composition parameters in the groups of inflammatory and complicated CD ( $n = 114$ )

Parameter	Inflammatory disease, total ( $n = 54$ )	Complicated disease total ( $n = 60$ )	$p$ value
TAT ( $\text{cm}^2$ ), median [IQR]	159.45 [110.2–250.6]	196.45 [126.6–287.5]	0.17
TATI ( $\text{cm}^2/\text{m}^2$ ), median [IQR]	57.23 [36.5–85.8]	69.23 [42.9–98.2]	0.14
SAT ( $\text{cm}^2$ ), median [IQR]	92.75 [46.2–139.4]	109.40 [63.0–184.0]	0.22
SATI ( $\text{cm}^2/\text{m}^2$ ), median [IQR]	30.75 [14.4–50.7]	36.20 [20.0–61.1]	0.17
VAT ( $\text{cm}^2$ ), median [IQR]	59.55 [38.0–95.5]	69.45 [45.9–96.6]	0.37
VATI ( $\text{cm}^2/\text{m}^2$ ), median [IQR]	21.44 [13.3–34.5]	26.87 [15.2–35.1]	0.33
VAT/SAT ratio, median [IQR]	0.70 [0.4–1.1]	0.70 [0.4–1.2]	0.77
IMAT ( $\text{cm}^2$ ), median [IQR]	3.85 [1.9–8.3]	3.95 [2.4–4.0]	0.64
SMT ( $\text{cm}^2$ ), $M \pm SD$	111.14 $\pm$ 36.57	117.99 $\pm$ 36.35	0.32
SMI ( $\text{cm}^2/\text{m}^2$ ), $M \pm SD$	37.30 $\pm$ 10.39	39.67 $\pm$ 10.18	0.22

Continuous variables are reported as mean ( $M$ )  $\pm$  standard deviation ( $SD$ ), or median and interquartile range ( $IQR$ ). TAT, total adipose tissue; TATI, total adipose tissue index; SAT, subcutaneous adipose tissue; SATI, subcutaneous adipose tissue index; VAT, visceral adipose tissue; VATI, visceral adipose tissue index; IMAT, intramuscular adipose tissue; SMT, skeletal muscle tissue; SMI, skeletal muscle index;  $M$ , mean;  $SD$ , standard deviation.

**Table 3.** Body composition groups based on sex-specific values, creeping fat, and occurrence of complicated disease ( $n = 114$ )

Groups	Patients with inflammatory disease, total ( $n = 54$ ), $n$ (%)	Patients with Complicated disease total ( $n = 60$ ), $n$ (%)	$p$ value
Low/normal SATI	31 (27.2)	28 (24.6)	0.25
High SATI	23 (20.2)	32 (28.1)	
Low/normal VATI	44 (38.6)	48 (42.1)	0.84
High VATI	10 (8.8)	12 (10.5)	
Low/normal VAT/SAT ratio	37 (32.5)	38 (33.3)	0.56
High VAT/SAT ratio	17 (14.9)	22 (19.3)	
Non-sarcopenic	20 (17.5)	26 (22.8)	0.50
Sarcopenic	34 (29.8)	34 (29.8)	
CrF absent	44 (38.5)	41 (35.9)	0.11
CrF present	10 (8.7)	19 (16.6)	

SATI, subcutaneous adipose tissue index; VATI, visceral adipose tissue index; VAT/SAT ratio, visceral-to-subcutaneous fat ratio; CrF, creeping fat.

There was no significant difference between both groups regarding TAT ( $p = 0.17$ ), TATI ( $p = 0.14$ ), SAT ( $p = 0.22$ ), SATI ( $p = 0.17$ ), VAT ( $p = 0.37$ ), VATI ( $p = 0.33$ ), VAT/SAT ratio ( $p = 0.77$ ), IMAT ( $p = 0.64$ ), SMT ( $p = 0.32$ ), and SMI ( $p = 0.22$ ).

*Comparison of Body Composition Groups Based on Sex-Specific Cutoff Values of Values, CrF, and Complications*

Patients were classified into body composition groups based on sex-specific cutoff values. There were no significant differences in the occurrence of complicated dis-

ease (including all stricturing and penetrating complications) in the groups of SATI (low/normal vs. high SATI) ( $p = 0.25$ ), VATI (low/normal vs. high VATI) ( $p = 0.84$ ), and VAT/SAT ratio (low/normal vs. high VAT/SAT ratio) ( $p = 0.56$ ). Sarcopenia was identified in 68 patients (59.6%) and did not differ in the groups of inflammatory and complicated disease ( $p = 0.50$ ). CrF was identified in 29 patients. There was no significant difference in the occurrence of complicated disease if CrF was present ( $p = 0.11$ ). Table 3 summarizes these findings.

A total of 47 strictures, seven abscesses, and 18 fistulae were identified among the patients with complicated dis-

**Table 4.** Body composition groups, creeping fat, and occurrence of fistulae ( $n = 114$ )

Groups	Patients without fistula, total ( $n = 96$ ), $n$ (%)	Patients with fistula, total ( $n = 18$ ), $n$ (%)	$p$ value
Low/normal SATI	48 (50)	11 (61.1)	0.39
High SATI	48 (50)	7 (38.9)	
Low/normal VATI	77 (80.2)	15 (83.3)	1.00
High VATI	19 (19.8)	3 (16.7)	
Low/normal VAT/SAT ratio	68 (70.8)	7 (38.9)	0.01
High VAT/SAT ratio	28 (29.2)	11 (61.1)	
Non-sarcopenic	40 (41.7)	6 (33.3)	0.51
Sarcopenic	56 (58.3)	12 (66.7)	
CrF absent	77 (80.2)	8 (44.4)	<0.001
CrF present	19 (19.8)	10 (55.6)	

SATI, subcutaneous adipose tissue index; VATI, visceral adipose tissue index; VAT/SAT ratio, visceral-to-subcutaneous fat ratio; CrF, creeping fat.

**Table 5.** OR and 95% CI for the occurrence of fistula ( $n = 114$ )

Groups	OR	95% CI	$p$ value
High SATI versus low/normal SATI	0.64	0.28–1.78	0.86
High VATI versus low/normal VATI	0.81	0.23–3.09	0.76
High VAT/SAT versus low/normal VAT/SAT	3.82	1.34–10.85	0.01
Sarcopenic versus non-sarcopenic	1.43	0.50–4.13	0.51
CrF present versus CrF absent	5.07	1.76–14.56	<0.001

SATI, subcutaneous adipose tissue index; VATI, visceral adipose tissue index; VAT/SAT, visceral-to-subcutaneous fat ratio; CrF, creeping fat; OR, odds ratio; CI, confidence intervals.

**Table 6.** OR and 95% CI for the occurrence of stricture ( $n = 114$ )

Groups	OR	95% CI	$p$ value
High SATI versus low/normal SATI	1.21	0.57–2.56	0.50
High VATI versus low/normal VATI	0.78	0.30–2.03	0.61
High VAT/SAT versus low/normal VAT/SAT	0.99	0.45–2.17	0.97
Sarcopenic versus non-sarcopenic	0.63	0.30–1.36	0.24
CrF present versus CrF absent	1.77	0.76–4.15	0.19

SATI, subcutaneous adipose tissue index; VATI, visceral adipose tissue index; VAT/SAT, visceral-to-subcutaneous fat ratio; CrF, creeping fat.

ease. The occurrence of each complication was also assessed in each group of body composition. Only the groups with a high VAT/SAT ratio and CrF demonstrated a significant difference in the occurrence of fistulae ( $p = 0.01$  and  $p < 0.001$ , respectively) (Table 4). None of the groups demonstrated a significant difference in the occurrence of abscesses (online suppl. Table 2a) or strictures (online suppl. Table 2b). The occurrence of CrF tended to be more common in patients with stricturing

complications when compared to patients without stricturing complications ( $p = 0.18$ ) (online suppl. Table 2b).

The association of the body composition groups, CrF, and CD complications was further explored by estimating the OR for the occurrence of fistulae (Table 5), strictures (Table 6), and abscesses (online suppl. Table 3). CrF (OR 5.07, 95% CI 1.76–14.56;  $p < 0.001$ ) and high VAT/SAT ratio (OR: 3.82, 95% CI 1.34–10.85;  $p = 0.01$ ) were positively associated with the occurrence of fistulae. Nei-



ther the body composition groups nor CrF demonstrated a significant association for developing stricture or abscess in our population.

## Discussion

To our knowledge, this is the first study to comprehensively evaluate the association of body composition parameters using a standardized MRE-based semiautomated tool, CrF, and CD complications. Altered body composition parameters and clinical factors such as the age of onset (<40 years), perianal disease, the initial requirement for steroids, early use of anti-inflammatory agents, and smoking history (prior appendectomy) have been suggested as risk factors of complicated CD [8, 10, 11, 14, 31, 32]. Since the duration of CD may last more than 50 years; identifying risk factors for complicated disease over such a long time frame remains extremely difficult [2]. Our data suggest that the occurrence of fistulae is more common in CD patients with a high VAT/SAT ratio or in the presence of CrF.

CD has been traditionally associated with malnutrition and lower BMI [13]. However, the prevalence of obesity in CD patients is increasing [33]. According to a recent meta-analysis by Jiang et al. [34] in 2022, obese inflammatory bowel disease patients have an increased risk of surgical complications (OR = 1.45,  $p < 0.001$ ), particularly infectious complications (OR = 1.48,  $p = 0.003$ ) when compared to nonobese patients (including overweight). The impact of obesity on CD behavior has not always been consistent throughout the literature [35]. In our study, BMI did not differ between the groups of inflammatory and complicated disease ( $p = 0.50$ ). 22.8% of our patients had a BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>. Due to the small sample size, patients presenting a BMI higher than 25 kg/m<sup>2</sup> were not further categorized. Nevertheless, the group of patients with overweight or obesity did not show an increased occurrence of complicated disease ( $p = 0.56$ ). These results are in line with other authors suggesting that BMI alone is not related to disease behavior [10, 33].

Several authors have mentioned that using visceral adiposity as a measure of obesity has more consistently shown an increase in CD complications than using BMI as a marker of obesity [8, 33, 35, 36]. Thiberge et al. [37], in 2018, reported that lower SATI ( $p = 0.009$ ) and VATI ( $p < 0.001$ ) were inversely correlated with adverse postoperative outcomes in CD patients. In contrast, in our study, TATI, SATI, and VATI did not differ between the groups of complicated and inflammatory disease ( $p =$

0.14,  $p = 0.17$ , and  $p = 0.33$ , respectively). Our results are in line with Labarthe et al. [15], showing no significant difference in VATI ( $p = 0.34$ ) among CD patients with active compared to inactive disease. The further categorization of our population based on sex-specific cutoff values of SATI (low/normal vs. high SATI) and (low/normal vs. high VATI) did not predict the occurrence of any specific complication (fistulae, abscesses, or strictures). Our data suggest that VAT, VATI, SAT, and SATI alone are inadequate to predict CD complications.

Altered body composition with the development of changed mesenteric adipose tissue is characteristics of CD [35]. The production of tumor necrosis factor  $\alpha$  as part of an increased inflammatory response in adipose tissue has been well-documented [38]. According to Kaess et al. [39], VAT or SAT alone provides limited information regarding the relative distribution of body fat when compared to the VAT/SAT ratio. Conelly et al. [33] suggested that the VAT/SAT ratio was also a more reliable predictor of postoperative morbidity in CD patients undergoing an ileocectomy than BMI ( $p = 0.03$ ). The role of VAT/SAT in CD complications was further explored by Erhayiem et al. [8], who found that the mean VAT/SAT ratio was significantly higher in CD patients with stricturing or fistulizing complications compared to those with uncomplicated disease ( $p = 0.001$ ). In their study, 29 patients with complicated disease were evaluated and the body composition measurements were performed at the L4 level on CT scans, which is not a standard reference location for analyzing body composition parameters [8, 15, 25]. In contrast, our study included a slightly higher amount of patients with complicated disease ( $n = 54$ ), and among penetrating complications alongside fistulae, abscesses were included. The reported high VAT/SAT ratio by Erhayiem et al. was not specific for stricture or fistula. Our data suggest that the use of sex-specific cutoff values for VAT/SAT ratio can be crucial regarding the identification of patients with fistulizing complications (OR: 3.82, 95% CI 1.34–10.85;  $p = 0.01$ ). Unlike Erhayiem et al., the segmentation of the images in our study was performed using a semiautomated tool on MRE scans at the L3 level, which is a more reproducible tool. In our population, VAT/SAT alone was not associated with a higher recurrence of abscesses (OR: 1.48, 95% CI 3.14–6.97;  $p = 0.36$ ). The power to detect an association was very limited due to the small number of patients with abscesses ( $n = 7$ ). The differences in body composition parameters within penetrating disease behavior (fistulae and abscesses) remain a topic for further research.

Whether a high VAT/SAT ratio is associated with fistulizing complications is still under debate. In 2015, Büning et al. [36] showed that CD patients with stricturing and fistulizing complications had a high VAT/total fat mass (FM) ratio. In this particular study, VAT was measured with MRI; however, the total FM, with air-displacement plethysmography. Furthermore, only women in clinical remission were included and the administrations of systemic corticosteroid treatment (3 months before the study), severe weight loss (10% of body weight within 6 months before the study), as well as the presence of an ileostomy or colostomy were exclusion criteria. Our population included all CD patients regardless of disease activity, current medication, or prior surgeries, which is more representative of the heterogeneity of the CD population undergoing MRE in clinical routine. Furthermore, the use of air-displacement plethysmography is not a commonly established diagnostic procedure in CD monitoring, which may limit its clinical utility [36].

Bryant et al. [10] suggested that VAT/SAT ratio was associated with stricturing disease behavior (log OR: 1.7; CI, 0.32–3;  $p = 0.01$ ) but not with fistulizing disease. In their study, CD patients between 18 and 50 years were included and VAT/SAT assessment was based on dual-energy X-ray absorptiometry. Furthermore, the classification of complications at baseline was based on clinical data. In contrast, in our study, the definitions of CD-related complications were performed based on the reevaluation of the MRE scans, which is a more accurate method to define complicated disease. In our study, a high VAT/SAT was not associated with a higher occurrence of stricturing complications (OR: 0.99, 95% CI 0.45–2.17;  $p = 0.97$ ). The reason for this is not apparent. Considering that dual-energy X-ray absorptiometry assessment for patients with large VAT values has a poor correlation with MRI and that the gold standard for measuring and analyzing visceral fat comprises MRI and CT our results could not confirm the previous findings of Bryant et al. [10, 40].

CrF has been traditionally associated with small intestinal fibrosis and is characterized by finger-like projections of mesenteric adipose tissue around the inflamed bowel [41]. Data from macroscopic findings indicated that the presence of CrF was associated with hyperplasia of muscularis propria, changes in connective tissue, and ultimately the development of stricture [42]. In a study by Li et al. [43], the degree of CrF assessed by CT was associated with intestinal fibrotic strictures in CD patients ( $p = 0.018$ ). Even so, the association between CrF and stricturing complications is biologically plausible. In our study,

the occurrence of CrF in patients with stricturing complications when compared to patients without stricturing complications was not significantly different ( $p = 0.18$ ). The reason for this is not apparent. It has been reported that connective tissue changes including CrF are related to local effects of underlying chronic inflammation [42]. In our study, as well as in previous studies, no distinction between inflammatory and fibrotic stenotic changes was made, being presumably the latter stronger related to adipose tissue changes including CrF [44].

Althoff et al. [45] identified that CrF evaluated by MRI was associated with a complicated course of abdominal surgery in CD patients. In our study, CrF tended to be more common in patients with complicated compared to inflammatory disease ( $p = 0.11$ ). In our population, fistulizing complications rather than stricturing complications were more likely to occur in patients with CrF (OR 5.07, 95% CI 1.76–14.56;  $p < 0.001$ ). The observation that CrF was common in patients with fistulae is plausible since CrF has been described as a protective response where mesenteric adipose tissue migrates to sites of gut barrier dysfunction to prevent systemic dissemination of potentially harmful bacterial antigens that have translocated across the barrier from the gut lumen [9]. Furthermore, some bacteria might directly infect endothelial cells and adipocytes, causing them to proliferate, ultimately generating the development of new vessels and CrF of the mesentery [9, 46]. As a result, the walls of fistulae might result from neoangiogenesis or lymphangiogenesis that occurs in the bowel wall [46].

The incidence of sarcopenia in our population was 59.6%. This is higher compared with the previous incidence reported by Thiberge et al. [37] (33.6%) and comparable with the incidence in CD patients reported by Labarthe et al. [15] (50%). In a meta-analysis by Erős et al. [47], in 2020, sarcopenia was identified as an independent predictor for rate of surgery (OR = 1.826; 95% CI 0.913–3.654;  $p = 0.089$ ). In our study, sarcopenia was not associated with the occurrence of complicated disease. Even though both groups were well-matched for current drug therapy, this clinical information was available for only 86.8% of the patients. As it is well known that glucocorticoids induce muscle atrophy, we cannot exclude that these results were influenced by the current CD-related therapies [48].

As described by Labarthe et al. [15] MRI measurements of body composition parameters are feasible and reproducible, particularly with the help of semiautomated methods. MRE has a higher accuracy in detecting CrF and fistula than CT; the avoidance of radiation exposure

is also an advantage [23]. The clinical perspective offered by our data suggests that the MRE-based stratification of CD patients in high VAT/SAT group, as well as the radiological assessment of CrF, should be recognized as a new potential prognostic factor for the occurrence of fistulizing complications. Our results should generate further studies, particularly focusing on the quantitative assessment of CrF in MRE. Ultimately the clinical utility and setting (assessment at diagnosis, monitoring symptomatic or asymptomatic patients, or postoperative follow-up) must be determined in prospective multicentric studies. In agreement with Xiong et al. [49], we consider that differences at the L3 and L5 levels, in addition to the L3 level, should be studied when analyzing body composition parameters in CD patients, particularly by assessing adipose tissue changes. The impact of body composition changes over time on disease behavior also requires further investigation.

Our study has some limitations, CD patients with contraindications for MRE, such as electrically, magnetically, or mechanically activated devices or known adverse reactions to gadolinium contrast media, were not included in our study [21]. In our study, the anthropometric data were obtained from clinical records, which could not be verified. Additionally, the quantification of body composition parameters from MRE scans has not been completely standardized, and there is wide variability concerning protocol optimization. The retrospective methodology of the study did not allow a rigorous evaluation of body composition changes over time or the consideration of the role of surgery and current drug therapies as additional factors to predict complicated disease. CD patients with acute intestinal complications like low intestinal bleeding, perforation, and intestinal obstruction were not included. Besides, in acute settings at our institution, most of the CD patients presenting an abscess undergo a CT scan. The small sample size of patients presenting penetrating complications, particularly abscesses is another limitation of our study.

### Conclusions

Body composition measurements in CD patients displayed no statistically significant difference between the groups of inflammatory and complicated disease. Nonetheless, CD patients stratified in the group of high VAT/SAT ratio and the presence of CrF should be recognized as risk groups for the occurrence of fistulae.

### Statement of Ethics

This study was conducted according to the principles of the Declaration of Helsinki. This study was approved by the Institutional Review Board Ethics Committee (Number: 145/21), Otto-von-Guericke University, Magdeburg, Germany. For this retrospective study, the requirement of informed consent was waived.

### Conflict of Interest Statement

The authors have no conflict of interest to declare.

### Funding Sources

There was no financial support for this study.

### Author Contributions

AS and FB conceived and designed the study; FB, OM, MT, and BM contributed to the collection of the clinical data and BM performed the segmentation of the MRE scans. AS and BM evaluated the MRE scans. FB and PR contributed to the manuscript writing. FB and RD contributed to the statistical analysis. MP, JO, and PR contributed to the critical revision of the manuscript. All authors approved the final manuscript for publication.

### Data Availability Statement

All data generated or analyzed during this study are included in this article and its online supplementary material files. Further inquiries can be directed to the corresponding author (FB).

### References

- 1 Zhao M, Gönczi L, Lakatos PL, Burisch J. The burden of inflammatory bowel disease in Europe in 2020. *J Crohn's Colitis*. 2021;15(9):1573–87.
- 2 Cosnes J, Bourrier A, Nion-Larmurier I, Sokol H, Beaugerie L, Seksik P. Factors affecting outcomes in Crohn's disease over 15 years. *Gut*. 2012;61(8):1140–5.
- 3 Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut*. 2006;55(6):749–53.
- 4 Rozendorn N, Amitai MM, Eliakim RA, Kopylov U, Klang E. A review of magnetic resonance enterography-based indices for quantification of Crohn's disease inflammation. *Therap Adv Gastroenterol*. 2018;11:1756284818765956.

- 5 Schütz L, Radke M, Menzel S, Däbritz J. Long-term implications of structured transition of adolescents with inflammatory bowel disease into adult health care: a retrospective study. *BMC Gastroenterol*. 2019;19(1):128–12.
- 6 Irwin J, Ferguson E, Simms LA, Hanigan K, Carbonnel F, Radford-Smith G. A rolling phenotype in Crohn's disease. *PLoS One*. 2017;12(4):e0174954.
- 7 GBD 2017 Inflammatory Bowel Disease Collaborators, Sepanlou SG, Ikuta K, Vahedi H, Bisignano C, Safiri S. The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(1):17–30.
- 8 Erhayiem B, Dhingsa R, Hawkey CJ, Subramanian V. Ratio of visceral to subcutaneous fat area is a biomarker of complicated crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9(8):684–7.e1.
- 9 Ha CWY, Martin A, Sepich-Poore GD, Shi B, Wang Y, Gouin K, et al. Translocation of viable gut microbiota to mesenteric adipose drives formation of creeping fat in humans. *Cell*. 2020;183(3):666–83.e17.
- 10 Bryant RV, Schultz CG, Ooi S, Goess C, Costello S, Vincent AD, et al. Visceral adipose tissue is associated with stricturing crohn's disease behavior, fecal calprotectin, and quality of life. *Inflamm Bowel Dis*. 2019;25(3):592–600.
- 11 Dhaliwal A, Quinlan JL, Overthrow K, Greig C, Lord JM, Armstrong MJ, et al. Sarcopenia in inflammatory bowel disease: a narrative overview. *Nutrients*. 2021;13(2):656–17.
- 12 Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: report of the European working group on sarcopenia in older people. *Age Ageing*. 2010;39(4):412–23.
- 13 Grillot J, D'Engremont C, Parmentier AL, Lakkis Z, Piton G, Cazaux D, et al. Sarcopenia and visceral obesity assessed by computed tomography are associated with adverse outcomes in patients with Crohn's disease. *Clin Nutr*. 2020;39(10):3024–30.
- 14 Zhou Z, Xiong Z, Xie Q, Xiao P, Zhang Q, Gu J, et al. Computed tomography-based multiple body composition parameters predict outcomes in Crohn's disease. *Insights Imaging*. 2021;12(1):135.
- 15 Labarthe G, Dolores M, Verdalle-Cazes M, Charpentier C, Rouillee P, Dacher JN, et al. Magnetic resonance imaging assessment of body composition parameters in Crohn's disease. *Dig Liver Dis*. 2020;52(8):878–84.
- 16 Ahmad R, Ajan AM, Eskander AA, Alhazmi TA, Khashoggi K, Wazzan MA, et al. Magnetic resonance imaging in the management of Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Insights Imaging*. 2021;12(1):118.
- 17 Manetta R, Capretti I, Belleggia N, Marsecano C, Viscido A, Bruno F, et al. Magnetic resonance enterography (MRE) and ultrasonography (US) in the study of the small bowel in crohn's disease: state of the art and review of the literature. *Acta Biomed*. 2019;90(5-5):38–50.
- 18 Stoddard PB, Ghazi LJ, Wong-You-Cheong J, Cross RK, Vandermeer FQ. Magnetic resonance enterography: state of the art. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(1):229–39.
- 19 Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, Kucharzik T, Fiorino G, Annese V, et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *J Crohns Colitis*. 2019;13(2):144–64.
- 20 Stange EF, Travis SPL, Vermeire S, Beglinger C, Kupcinkas L, Geboes K, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. *Gut*. 2006;55(Suppl 1):1–15.
- 21 Barat M, Hoeffel C, Bouquot M, Jannot AS, Dautry R, Boudiaf M, et al. Preoperative evaluation of small bowel complications in Crohn's disease: comparison of diffusion-weighted and contrast-enhanced MR imaging. *Eur Radiol*. 2019;29(4):2034–44.
- 22 Cravo ML, Velho S, Torres J, Costa Santos MP, Palmela C, Cruz R, et al. Lower skeletal muscle attenuation and high visceral fat index are associated with complicated disease in patients with Crohn's disease: an exploratory study. *Clin Nutr ESPEN*. 2017;21:79–85.
- 23 Amitai MM, Raviv-Zilka L, Hertz M, Erlich Z, Konen E, Ben-Horin S, et al. Main imaging features of crohn's disease: agreement between MR-enterography and CT-enterography. *Isr Med Assoc J*. 2015;17(5):293–7.
- 24 Park J, Gil JR, Shin Y, Won SE, Huh J, You MW, et al. Reliable and robust method for abdominal muscle mass quantification using CT/MRI: an explorative study in healthy subjects. *PLoS One*. 2019;14(9):e022042.
- 25 Koitka S, Kroll L, Malamutmann E, Oezcelik A, Nensa F. Fully automated body composition analysis in routine CT imaging using 3D semantic segmentation convolutional neural networks. *Eur Radiol*. 2021;31(4):1795–804.
- 26 Feng Z, Rong P, Luo M, Sun X, Wang W. Influence of methods used to establish sarcopenia cutoff values for skeletal muscle measures using unenhanced and contrast-enhanced computed tomography images. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2019;43(8):1028–36.
- 27 Magro DO, Barreto MRL, Cazzo E, Camargo MG, Kotze PG, Coy CSR. Visceral fat is increased in individuals with Crohn's disease: a comparative analysis with healthy controls. *Arq Gastroenterol*. 2018;55(2):142–7.
- 28 Martin L, Birdsell L, MacDonald N, Reiman T, Clandinin MT, McCargar LJ, et al. Cancer cachexia in the age of obesity: skeletal muscle depletion is a powerful prognostic factor, independent of body mass index. *J Clin Oncol*. 2013;31(12):1539–47.
- 29 Kobayashi T, Kawai H, Nakano O, Abe S, Kamimura H, Sakamaki A, et al. Prognostic value of subcutaneous adipose tissue volume in hepatocellular carcinoma treated with transcatheter intra-arterial therapy. *Cancer Manag Res*. 2018;10:2231–9.
- 30 Hamaguchi Y, Kaido T, Okumura S, Kobayashi A, Shirai H, Yao S, et al. Including body composition in MELD scores improves mortality prediction among patients awaiting liver transplantation. *Clin Nutr*. 2020;39(6):1885–92.
- 31 Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier J, Gendre JP, Cosnes J. Predictors of crohn's disease. *Gastroenterology*. 2006;130(3):650–6.
- 32 Yoo JH, Holubar S, Rieder F. Fibrostenotic strictures in Crohn's disease. *Intest Res*. 2020;18(4):379–401.
- 33 Connelly TM, Juza RM, Sangster W, Sehgal R, Tappouni RF, Messaris E. Volumetric fat ratio and not body mass index is predictive of ileocelectomy outcomes in Crohn's disease patients. *Dig Surg*. 2014;31(3):219–24.
- 34 Jiang K, Chen B, Lou D, Zhang M, Shi Y, Dai W, et al. Systematic review and meta-analysis: association between obesity/overweight and surgical complications in IBD. *Int J Colorectal Dis*. 2022;37(7):1485–96.
- 35 Bilski J, Mazur-Bialy A, Wojcik D, Surmiak M, Magierowski M, Sliwowski Z, et al. Role of obesity, mesenteric adipose tissue, and adipokines in inflammatory bowel diseases. *Bio-molecules*. 2019;9(12):780.
- 36 Büning C, Von Kraft C, Hermsdorf M, Gentz E, Wirth EK, Valentini L, et al. Visceral adipose tissue in patients with Crohn's disease correlates with disease activity, inflammatory markers, and outcome. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(11):2590–7.
- 37 Thiberge C, Charpentier C, Gillibert A, Modzelewski R, Dacher JN, Savoye G, et al. Lower subcutaneous or visceral adiposity assessed by abdominal computed tomography could predict adverse outcome in patients with Crohn's disease. *J Crohn's Colitis*. 2018;12(12):1429–37.
- 38 Hass DJ, Brensinger CM, Lewis JD, Lichtenstein GR. The impact of increased body mass index on the clinical course of crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(4):482–8.
- 39 Kaess BM, Pedley A, Massaro JM, Murabito J, Hoffmann U, Fox CS. The ratio of visceral to subcutaneous fat, a metric of body fat distribution, is a unique correlate of cardiometabolic risk. *Diabetologia*. 2012;55(10):2622–30.
- 40 Murata H, Yagi T, Midorikawa T, Torii S, Takai E, Taguchi M. Comparison between DXA and MRI for the visceral fat assessment in athletes. *Int J Sports Med*. 2022;43(7):625–31.
- 41 Dickson I. Creeping fat in Crohn's disease explained. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;17(12):713.

- 42 Mao R, Kurada S, Gordon IO, Baker ME, Gandhi N, McDonald C, et al. The mesenteric fat and intestinal muscle interface: creeping fat influencing stricture formation in crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2019;25(3):421–6.
- 43 Li XH, Feng ST, Cao QH, Coffey JC, Baker ME, Huang L, et al. Degree of creeping fat assessed by computed tomography enterography is associated with intestinal fibrotic stricture in patients with crohn's disease: a potentially novel mesenteric creeping fat index. *J Crohns Colitis*. 2021;15(7):1161–73.
- 44 Zhu J, Zhang F, Liu F, He W, Tian J, Han H, et al. Identifying the inflammatory and fibrotic bowel stricture: MRI diffusion-weighted imaging in Crohn's disease. *Radiol Infect Dis*. 2015;2(3):128–33.
- 45 Althoff P, Schmiegel W, Lang G, Nicolas V, Brechmann T. Creeping fat assessed by small bowel MRI is linked to bowel damage and abdominal surgery in crohn's disease. *Dig Dis Sci*. 2019 Jan;64(1):204–12.
- 46 Pierce ES. Where are all the Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis in patients with crohn's disease? *PLoS Pathog*. 2009;5(3):e1000234–12.
- 47 Erős A, Soós A, Hegyi P, Szakács Z, Benke M, Szűcs Á, et al. Sarcopenia as an independent predictor of the surgical outcomes of patients with inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Surg Today*. 2020;50(10):1138–50.
- 48 Sato AY, Richardson D, Cregor M, Davis HM, Au ED, McAndrews K, et al. Glucocorticoids induce bone and muscle atrophy by tissue-specific mechanisms upstream of E3 ubiquitin ligases. *Endocrinology*. 2017;158(3):664–77.
- 49 Xiong Z, Zhou Z, Hao L, Li Y, Hu X, Hu D, et al. The relationship between perianal fistula activity and abdominal adipose tissue in Crohn's disease: an observational study. *Insights Imaging*. 2022;13(1):156.



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

## Magnetic Resonance Imaging

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/mri](http://www.elsevier.com/locate/mri)

## Parameters of body composition and creeping fat are associated with activity of Crohn's disease

Felix Barajas Ordonez<sup>a,\*</sup>, Bohdan Melekh<sup>a</sup>, Pablo Rodríguez-Feria<sup>b</sup>, Robert Damm<sup>a</sup>, Maximilian Thormann<sup>a</sup>, Christine March<sup>a</sup>, Jazan Omari<sup>a</sup>, Maciej Pech<sup>a</sup>, Alexey Surov<sup>a</sup><sup>a</sup> University Clinic for Radiology and Nuclear Medicine, University Hospital Magdeburg, Magdeburg, Germany<sup>b</sup> Department of International Health, CAPHRI - Care and Public Health Research Institute, Maastricht University, the Netherlands

## ARTICLE INFO

## Keywords:

Crohn's disease  
Subcutaneous adipose tissue  
Visceral adipose tissue  
Sarcopenia  
Magnetic resonance imaging

## ABSTRACT

**Aim:** This study aimed at assessing body composition parameters, creeping fat (CrF), and Crohn's disease's (CD) activity based on the Magnetic Resonance Index of Activity (MaRIA).**Methods:** 114 CD patients who underwent magnetic resonance enterography (MRE) between June 2010 and April 2020 were retrospectively assessed. The semi-automated body composition segmentation, the qualitative evaluation of CrF, and MaRIA were performed. Based on their MaRIA score, patients were divided into two groups: mild-to-moderate disease (MaRIA <11, n = 50) and severe disease (MaRIA ≥11, n = 64). MRE parameters were analyzed between both groups. Patients were dichotomized according to body composition categories and the presence of CrF. Univariate regression analyses were performed to investigate the association between dichotomized variables and severe disease. Significant variables were incorporated into the multivariate logistic regression model.**Results:** The severe disease group exhibited higher serum C-reactive protein (CRP) levels compared to the mild-to-moderate disease group ( $p \leq 0.001$ ). In the mild-to-moderate disease group, a higher proportion of patients had a body mass index (BMI)  $\geq 25$  (kg/m<sup>2</sup>) (32.0%) compared to the severe disease group (16.5%) ( $p = 0.04$ ). The subcutaneous adipose tissue index (SATI) was significantly higher in the mild-to-moderate disease group ( $p = 0.04$ ). The visceral to subcutaneous adipose tissue (VAT/SAT) ratio tended to be higher in the severe disease group ( $p = 0.09$ ). There was no significant difference between both groups regarding total adipose tissue index (TATI) ( $p = 0.10$ ), visceral adipose tissue index (VATI) ( $p = 0.51$ ), intramuscular adipose tissue index (IMATI) ( $p = 0.38$ ), skeletal muscle index (SMI) ( $p = 0.83$ ), and sarcopenia ( $p = 0.75$ ). In the multivariate analysis, CrF was significantly associated with severe disease (odds ratio [OR] 11.50, 95% confidence interval [CI] 3.13–42.17;  $p \leq 0.001$ ). Additionally, a BMI  $\geq 25$  (kg/m<sup>2</sup>) was protective against severe disease (OR: 0.34, 95% CI 0.12–0.95;  $p = 0.04$ ).**Conclusion:** CrF is significantly associated with CD activity.

## 1. Introduction

Growing evidence suggests that altered body composition parameters can affect the quality of life, postoperative complications, disease activity, and behavior in CD patients [1,2]. In 2015, Büning et al. claimed that CD patients with stricturing and fistulizing complications had a high VAT/total fat mass (FM) ratio ( $p = 0.067$ ) [3]. In 2017, Holt et al. identified high VAT as an independent risk factor for endoscopic

recurrence of CD after surgery (OR 2.1,  $p = 0.012$ ) [4]. In the same year, Cravo et al. identified a significant association between muscle attenuation (MA), visceral obesity, and CD complications (OR 0.81,  $p = 0.002$  and OR 26.1,  $p = 0.02$ , respectively) [5].

CrF has been described as an expansion of the adipose tissue from the mesentery towards the intestine and is thought to create a reactive immunological zone around the inflamed intestine [6]. In 2019, Althoff et al. recognized that CrF assessed by magnetic resonance imaging (MRI)

\* Corresponding author at: University Clinic for Radiology and Nuclear Medicine, University Hospital Magdeburg, Leipziger Str. 44, Magdeburg 39120, Germany.

E-mail addresses: [felix.barajasordonez@med.ovgu.de](mailto:felix.barajasordonez@med.ovgu.de) (F. Barajas Ordonez), [bohdan.melekh@med.ovgu.de](mailto:bohdan.melekh@med.ovgu.de) (B. Melekh), [p.rodriguezferia@maastrichtuniversity.nl](mailto:p.rodriguezferia@maastrichtuniversity.nl) (P. Rodríguez-Feria), [robert.damm@med.ovgu.de](mailto:robert.damm@med.ovgu.de) (R. Damm), [maximilian.thormann@med.ovgu.de](mailto:maximilian.thormann@med.ovgu.de) (M. Thormann), [christine.march@med.ovgu.de](mailto:christine.march@med.ovgu.de) (C. March), [jazan.omari@med.ovgu.de](mailto:jazan.omari@med.ovgu.de) (J. Omari), [macej.pech@med.ovgu.de](mailto:macej.pech@med.ovgu.de) (M. Pech), [alexey.surov@med.ovgu.de](mailto:alexey.surov@med.ovgu.de) (A. Surov).

<https://doi.org/10.1016/j.mri.2023.01.005>

Received 7 November 2022; Accepted 6 January 2023

Available online 10 January 2023

0730-725X/© 2023 Elsevier Inc. All rights reserved.



was independently associated with a complicated course of CD (OR 3.5,  $p \leq 0.5$ ) [7].

CD has been traditionally associated with weight loss, which increased the risk of malnutrition [8,9]. Nevertheless, the prevalence of obesity among inflammatory bowel disease (IBD) patients is increasing, ranging between 15% and 40% [10]. In 2020, Jiang et al. ascertained that obese IBD patients have an increased risk of surgical complications compared to nonobese patients (including overweight) (OR = 1.45,  $p \leq 0.001$ ) [8].

According to the European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP), sarcopenia is defined as a progressive and generalized skeletal muscle disorder that is associated with an increased likelihood of adverse outcomes and mortality [11]. The prevalence of sarcopenia in CD is also high, reaching up to 60% [9]. In 2020, Erős et al. found that sarcopenia is an independent predictor of the rate of surgery in CD patients [12]. In 2021, Zhou et al. found that changes in CD activity assessed by the 5-point MRE classification were negatively correlated with SMI changes but positively correlated with the VAT to total adipose tissue (TAT) ratio (each,  $p \leq 0.001$ ) [13].

Endoscopic scores are considered to be the gold standard for measuring CD activity [14]. The radiological assessment is essential for the evaluation of intra- and extraluminal complications, as endoscopy is limited to the evaluation of the mucosa [15,16]. Several studies have focused on developing MRE-based indices for the quantification of active CD disease [15]. In 2021, Ahmad et al. claimed that MaRIA is the most sensitive and specific MRI method for assessing CD activity [17]. The MaRIA score comprises several MRE features, which were found to be independent predictors of active endoscopic disease [15]. Studies regarding the influence of body composition predictors of CD activity measured by MRE-based indices, particularly MaRIA are scarce [13,18]. Besides, the MaRIA score does not include mesenteric fat alterations and CrF. This study aimed at retrospectively assessing body composition parameters and CrF on opportunistic MRE scans as predictors of CD's activity based on the MaRIA score.

## 2. Methods

### 2.1. Setting and participants

This was a monocentric study approved by the institutional review board (Nr. 145/21), Ethics Committee, Otto-von-Guericke University, Magdeburg, Germany. Patients with confirmed CD, who underwent MRE in the University Clinic for Radiology and Nuclear Medicine (University Hospital Magdeburg) between June 2010 and April 2020, were retrospectively assessed. A search of MRI scans of CD patients was performed using the picture-archiving and communication system (PACS) viewing station (INFINITT Healthcare, Seoul, South Korea). Clinical data was extracted from medical records using the internal database (MEDICO KIS, CompuGroup Medical SE & Co. KGaA, Koblenz, Germany). The clinical data included gender, age at the baseline and at onset, anthropometric measurements, current CD drug therapy, current smoking status, previous abdominal surgery, and C-reactive protein levels. The age at onset was documented according to the Montreal classification as follows: A1, <16 years; A2, between 17 and 40 years; and A3, over 40 years [19].

The inclusion criteria were: (a) first MRE chronologically available and (b) anthropometric data available. The exclusion criteria were: (a) MRI of the pelvis and (b) incomplete MRE data or technical difficulties. Overall, 437 MRI scans were identified. Two hundred thirty-five patients did not meet the inclusion criteria. Out of 184 eligible patients (MRE scans), 70 were excluded due to examination of the pelvis, incomplete MRE data, or technical difficulties. The final population comprised 114 patients.

### 2.2. MRE technique

The MRE protocol included fasting overnight. On the day of the examination 1200 mL of 2.5% sorbitol in small aliquots over 4 h were orally ingested [20]. Additionally, the inhibition of intestinal motility was induced by applying intravenously 20 mg/mL of N-butylscopolamine (Buscopan, Boehringer Ingelheim, Germany). A gadolinium-based MRI contrast agent (Gadovist, Bayer Vital, Leverkusen, Germany) was administered as an intravenous bolus injection at approximately 0.1 mL/kg. Each MRE scan was performed on a 1.5 Tesla MRI scanner (Intera, Philips Medical Systems, Best, the Netherlands) with the patient lying supine. The MRE sequences are shown in the Supplementary Table 1.

### 2.3. Assessment of complications, creeping fat, and MaRIA score

Each MRE was assessed by two radiologists, one senior resident with 9 years of experience and a senior staff radiologist with >18 years of experience. For each scan, the following aspects were evaluated: (a) CrF, defined as fatty deposition along the mesenteric border of inflamed bowel segment, (b) visible small bowel stricture, (c) presence of a fistula or an abscess [20–22]. The disease behavior was categorized based on the Montreal classification as follows: non-stricturing, non-penetrating (B1), stricturing (B2), and penetrating (B3) [19].

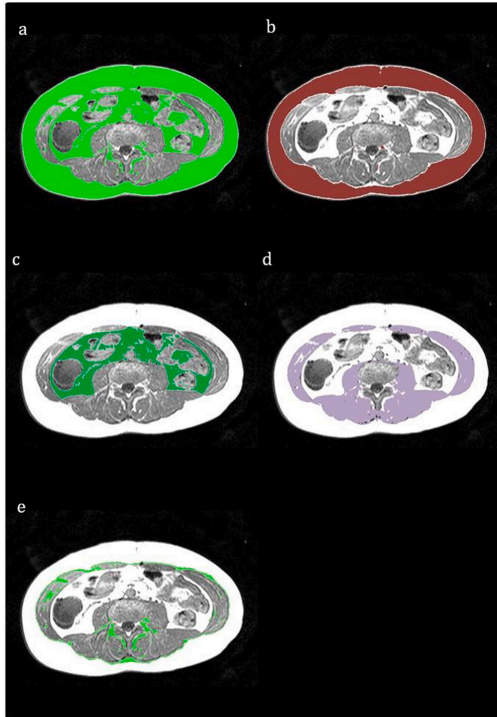
In this study, the simplified and segmental MaRIA score was used. It was calculated by the formula:  $1.5 \times \text{wall thickness (mm)} + 0.02 \times \text{relative contrast enhancement (RCE)}$ . RCE was previously calculated by the formula,  $\text{RCE} = [\text{wall signal intensity (WSI) post gadolinium} - \text{WSI pregadolinium}] / (\text{WSI pregadolinium}) \times 100 \times [\text{standard deviation (SD) noise pregadolinium} / \text{SD noise postgadolinium}]$ . SD noise pre- and postgadolinium refers to the average of three standard deviations (SD) of the signal intensity measured outside the body before and after the administration of gadolinium, respectively. Based on their MaRIA score, patients were divided into two groups mild-to-moderate disease (MaRIA <11) and severe disease (MaRIA  $\geq 11$ ) [15].

### 2.4. Body composition analysis

Body composition analysis was performed at the L3 inferior endplate level (Fig. 1). The cross-sectional area (CSA) of TAT, SAT, VAT, skeletal muscle tissue (SMT), and intramuscular adipose tissue (IMAT) in square centimeters on the basis of pixel count were measured on MRE scans using the semi-automated segmentation tool, AsanJ-Morphometry (Asan Image Metrics, Seoul, Korea) [23]. Muscle and adipose tissues were separated using thresholds for the signal intensity on precontract T1-weighted MRE scans with a value of >350 signal intensity (SI) and < 750 SI for adipose tissue, and > 100 SI and < 350 SI for muscle.

### 2.5. Body composition categories

The BMI was determined by using the formula  $[\text{weight (kg)} / \text{height squared (m}^2)]$ . BMI categories were as follows: (a) underweight (<18.5 kg/m<sup>2</sup>), (b) normal weight (18.5–24.9 kg/m<sup>2</sup>), and (c) overweight and obesity ( $\geq 25.0$  kg/m<sup>2</sup>) [24]. Due to the small sample size, patients of the latter category were not further subclassified. For optimal stratification of our population regarding the body composition parameters assessed by MRE, the patients were classified according to sex-specific values. Sarcopenia was measured in terms of skeletal muscle index (SMI). The SMI was calculated by dividing the SMT (cm<sup>2</sup>) by height squared (m<sup>2</sup>). The SMI cut-off values of sarcopenia for men were: (a) 43 (cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>) under a BMI of 25 (kg/m<sup>2</sup>) and (b) 53 (cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>) over a BMI of 25 kg/m<sup>2</sup>; and for women was 41 (cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>) [24]. TATI, SATI, VATI, and IMATI, were calculated by dividing TAT (cm<sup>2</sup>), SAT (cm<sup>2</sup>), VAT (cm<sup>2</sup>), and IMAT (cm<sup>2</sup>) by the height squared (m<sup>2</sup>), respectively. The cutoff values for the classification of SATI (low- vs. high SATI) were 40 (cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>) for men and 30 (cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>) for women; and of VATI (low- vs. high



**Fig. 1.** Body composition segmentation. Cross-sectional area (CSA) measurements at the L3 inferior endplate level. a. Total adipose tissue (TAT). b. Subcutaneous adipose tissue (SAT). c. Visceral adipose tissue (VAT). d. Skeletal muscle tissue (SMT). e. Intramuscular adipose tissue (IMAT).

VATI) 44.0 (cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>) for men and 35 (cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>) for women. The cutoff values of VAT/SAT ratio (low- vs. high VAT/SAT ratio) were 1.08 for men and 0.86 for women [24,25]. To the best of our knowledge cut-off values for IMATI have not been established.

**2.6. Statistical analysis**

Continuous variables are shown as mean (M) and SD. Continuous variables were compared between groups of mild-to-moderate disease and severe disease using the Student’s t-test. Categorical variables were compared between both groups using the chi-squared test or Fisher’s exact test. Patients were dichotomized based on the above-mentioned body composition categories, CrF, age, and sex. Univariate regression analyses were performed to investigate the association between dichotomized variables and severe disease (MaRIA score ≥ 11). Significant variables were incorporated into the multivariate logistic regression model. OR are presented together with a 95% CI. A two-tailed p-value ≤0.05 was considered statistically significant. IBM SPSS Statistics for Windows, version 27.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) was used as analytic software.

**3. Results**

**3.1. Patient characteristics**

The patient characteristics for the total population are summarized in Table 1. The mean age of the mild-to-moderate disease and severe disease group was 40.36 ± 18.5 and 37.52 ± 13.7 years, respectively. More than half of all patients were male (52.6%) in both groups. The B1 behavior was more common in the mild-to-moderate disease group compared to the severe disease group patients (p ≤0.001). The complicated behavior (B2 or B3) was the most common in the severe disease group (65.6%) compared to the mild-to-moderate disease group (36%) (p ≤0.001). The current treatment with corticosteroids tended to be more common in the severe disease group (p = 0.08). C-reactive protein levels were significantly higher (p ≤0.001) in the severe disease group. There was no significant difference in disease duration, age of onset, active cigarette smoking, and previous abdominal surgery between both groups. In the mild-to-moderate disease group, a higher proportion of patients had a BMI ≥25 (kg/m<sup>2</sup>) (32.0%) compared to patients in the severe disease group 15.6% (p = 0.04). This difference was statistically significant (p = 0.04).

**3.2. Comparison of body composition parameters and creeping fat between mild-to-moderate disease (MaRIA < 11) and severe disease (MaRIA ≥ 11)**

Body composition parameters and CrF distribution are listed in Table 2. There was no significant difference between both groups regarding TAT (p = 0.12), TATI (p = 0.10), VAT (p = 0.57), VATI (p = 0.51), IMATI, (p = 0.38), SMT (p = 0.57), and SMI (p = 0.83). The VAT/SAT ratio tended to be higher in the severe disease group (p = 0.09). SAT and SATI were significantly higher in the group of severe disease (p = 0.04 and p = 0.03, respectively). Patients in the severe disease group had a significantly higher proportion of CrF (38.8%) compared to the mild-to-moderate disease group (6.3%) (p ≤0.001). Sarcopenia was identified

**Table 1** Patient characteristics (n = 114), groups of mild-to-moderate disease (MaRIA <11) and severe disease (MaRIA ≥11).

	MaRIA <11 (n = 50), n (%)	MaRIA ≥11 (n = 64), n (%)	p-value
Male	26 (52.0)	34 (53.1)	0.90
Age at baseline (years)	40.36 ± 18.5	37.52 ± 13.7	0.35
Disease duration (years)	12.10 ± 15.3	8.83 ± 7.67	0.14
Age at diagnosis (years)	28.26 ± 14.9	28.69 ± 13.3	0.87
A1	12 (24.0)	12 (18.8)	0.50
A2	29 (58.0)	40 (62.5)	0.63
A3	9 (18.0)	12 (18.8)	0.92
Disease behavior			
B1	32 (64.0)	22 (34.4)	<0.001
Complicated (B2 or B3)	18 (36.0)	42 (65.6)	<0.001
Current drug therapy <sup>†</sup>			
Corticosteroids	10 (20.0)	26 (40.6)	0.08
Biological therapy	9 (18.0)	13 (20.3)	0.85
Immunomodulator	9 (19.0)	16 (25.0)	0.71
5-aminosalicylic acid therapy	4 (8.0)	10 (15.6)	0.41
Active cigarette smoking	7 (14.0)	6 (9.4)	0.44
Previous abdominal surgery	27 (54)	26 (40.6)	0.16
Body mass index (BMI) (kg/m <sup>2</sup> )	23.33 ± 5.2	21.79 ± 4.1	0.09
BMI <18.5 kg/m <sup>2</sup>	9 (18.0)	11 (17.2)	0.91
BMI 18.5–24.9 kg/m <sup>2</sup>	25 (50.0)	43 (67.2)	0.06
BMI ≥ 25 kg/m <sup>2</sup>	16 (32.0)	10 (15.6)	0.04
C-reactive protein levels (>5 ng/mL)	32 (64.0)	56 (87.6)	<0.001

Continuous variables are reported as median value ± standard deviation. CD, Crohn’s disease.

<sup>†</sup> Current Therapy information was available for 99 patients only.



**Table 2**  
Comparison of body composition measurements and creeping fat between mild-to-moderate disease group (MaRIA <11) and severe disease group (MaRIA ≥11), (n = 114).

Body composition predictors	MaRIA <11 (n = 47), n (%)	MaRIA ≥11 (n = 67), n (%)	p-value
TAT (cm <sup>2</sup> )	241.53 ± 177.0	195.29 ± 117.6	0.12
TATI (cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )	83.65 ± 64.9	66.31 ± 39.2	0.10
SAT (cm <sup>2</sup> )	137.40 ± 104.3	101.93 ± 63.4	0.04
SATI (cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )	47.98 ± 38.7	34.70 ± 21.9	0.03
VAT (cm <sup>2</sup> )	82.64 ± 65.5	76.32 ± 52.0	0.57
VATI (cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )	28.16 ± 22.3	25.73 ± 16.9	0.51
VAT/SAT ratio	0.78 ± 0.6	1.13 ± 1.4	0.09
IMAT (cm <sup>2</sup> )	22.73 ± 31.1	18.38 ± 23.6	0.40
IMATI (cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )	7.92 ± 11.4	6.33 ± 7.9	0.38
SMT (cm <sup>2</sup> )	112.55 ± 39.1	116.46 ± 34.5	0.57
SMI (cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )	38.31 ± 11.9	38.73 ± 9.0	0.83
Sarcopenia	29 (61.7)	39 (58.2)	0.75
CrF	3 (6.3)	26 (38.8)	<0.001

Continuous variables are reported as median value ± standard deviation. TAT, total adipose tissue; TATI, total adipose tissue index; SAT, subcutaneous adipose tissue; SATI, subcutaneous adipose tissue index; VAT, visceral adipose tissue; VATI, visceral adipose tissue index; IMAT, intramuscular adipose tissue; IMATI, intramuscular adipose tissue index; SMT, skeletal muscle tissue; SMI, skeletal muscle index; CrF, creeping fat.

in 68 patients. There was no significant difference between the mild-to-moderate disease and severe disease groups (p = 0.75).

There was no significant difference regarding the total MaRIA score (continuous variable) among the groups of dichotomized body composition variables [(low SATI vs. high SATI; p = 0.73), (low vs. high VATI; p = 0.61), (low vs. high VAT/SAT ratio; p = 0.12) (without vs. with sarcopenia; p = 0.30)]. Patients with CrF had a significantly higher MaRIA score (25.97 ± 11.1) compared to patients without CrF (18.08 ± 12.0) p ≤ 0.001. These results are displayed in the Supplementary Table 2.

3.3. Body composition predictors based on dichotomous traits

In the univariate analysis and multivariate analysis CrF was significantly associated with severe disease (OR: 10.72, 95% CI 3.01–38.14; p ≤ 0.001) and (OR: 11.50, 95% CI 3.13–42.17; p ≤ 0.001) respectively. In the multivariate analysis, a BMI ≥ 25 (kg/m<sup>2</sup>) was protective against severe disease activity (OR: 0.34, 95%CI 0.12–0.95; p = 0.04). Male gender, age at diagnosis ≥ 40 years, high SATI, high VATI, high VAT/SAT, or sarcopenia were not significantly associated with severe disease. These results are displayed in Table 3.

4. Discussion

In the present study, body composition parameters and CrF as predictors of severe CD based on the MaRIA score were retrospectively analyzed. Depending on their MaRIA score, patients were divided into

two groups: mild-to-moderate disease (MaRIA <11, n = 50) and severe disease (MaRIA ≥11, n = 64). The results presented above revealed a significant association between CrF and severe disease (OR: 11.50, 95% CI 3.13–42.17; p ≤ 0.001).

Labarthe et al. found that sarcopenia was more common in active compared to inactive CD (OR 2.07, 95%CI 1.02–4.27; p = 0.046) [18]. In this study, an active CD was defined according to the presence of clinical symptoms (assessed by Harvey-Bradshaw score) and radiological involvement assessed by MRE, including digestive parietal thickening >9 mm with enhancement, stricturing, or penetrating complications. In our population, sarcopenia was not associated with severe disease (OR: 1.3, 95% CI 0.53–2.40; p = 0.75). The reason for this is not apparent since MaRIA is considered the most sensitive and specific MRI method for assessing CD activity (85% and 79%, respectively). Furthermore, the SMI cutoff values to define sarcopenia were different in our study since we used the threshold described by Martin et al., in which the BMI (over or under 25 kg/m<sup>2</sup>) in men is taken into account [24]. Prospective studies using MaRIA to evaluate CD activity and SMI cutoff for sarcopenia adjusted for sex and BMI should address this discrepancy. It has been reported that glucocorticoids induce muscle atrophy [26]. In our study, the current treatment with corticosteroids tended to be more common in the severe disease group than in the mild-to-moderate disease group (p = 0.08). This higher use of corticosteroids was not reflected in an increased occurrence of sarcopenia. Since information on current drug therapy was not available for all patients, we cannot exclude the effect of the current treatment in our results.

CD is a progressive inflammatory disorder that can lead to stricturing or penetrating complication [20]. MRE can accurately assess CD complications, quantify CD activity, and differentiate between fat compartments (VAT and SAT) [2,15,20]. In our study, 60 patients (52.6%) exhibited complicated disease behavior (B2 or B3). Consistently, most of these patients were classified in the severe disease group according to MaRIA (p ≤ 0.001). Our results showed that the qualitative assessment of CrF was significantly associated with severe disease. These findings agree with previous results by Althoff et al., who recognized that CrF assessed by MRI was independently associated with a complicated course of CD (OR 3.5, p ≤ 0.5) [7]. In this study, a complicated CD course was defined by the presence of stricturing or penetrating complications, the need for endoscopic dilatation, or abdominal surgery.

CrF is defined as an expansion of mesenteric adipose tissue. Mesenteric adipocytes have been identified as an important source of local production of CRP and pro-inflammatory cytokines [2,27]. Consistent with this biological observation, in our study, the severe disease group exhibited higher serum CRP levels compared to mild-to-moderate disease. This difference was statistically significant (p ≤ 0.001). Our results highlight CRP values as a biological disease activity marker in CD patients, as previously described in the literature [2,28]. The MaRIA score does not include mesenteric fat alterations and CrF. In our opinion, insufficient attention has been given to the assessment of CrF in the studies of body composition analysis in CD patients. As stated by Suau et al., this can prevent assessing their potential in predicting response to

**Table 3**  
Univariate and multivariate analysis of risk factors (dichotomous traits) for severe disease (MaRIA ≥11), (n = 114).

Category	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	OR	95% CI	p-Value	OR	95% CI	p-value
Sex, (male)	1.05	0.50–1.05	0.90			
Age ≥ 40 years	1.05	0.40–2.74	0.92			
BMI <18.5 (kg/m <sup>2</sup> )	0.95	0.36–2.50	0.91			
BMI 25 ≥ (kg/m <sup>2</sup> )	0.93	0.16–0.97	0.04	0.34	0.12–0.95	0.04
High SATI	0.76	0.36–1.61	0.48			
High VATI	0.92	0.36–2.35	0.87			
High VAT/SAT	1.65	0.74–3.65	0.22			
Sarcopenia	1.13	0.53–2.40	0.75			
Positive CrF	10.72	3.01–38.14	<0.001	11.50	3.13–42.17	<0.001

BMI, body mass index; SATI, subcutaneous adipose tissue index; VATI, visceral adipose tissue index; VAT/SAT, visceral-to-subcutaneous fat ratio; CrF, creeping fat.

drug therapy or monitoring CD course [29]. Rimola et al. found that the presence of CrF was a negative predictor of long-term healing of inflammatory lesions in CD patients receiving tumor necrosis alpha (TNF- $\alpha$ ) [27]. In this study, the severe inflammatory lesions were assessed by MaRIA score. Our work provides support for further quantitative assessment of CrF in MRI as marker of severe CD.

Xiong et al. found that CD patients with longer disease duration tend to have lower contents of SAT and VAT as a result of disease consumption [30]. In our study, the initial analysis showed that SATI was significantly higher in the mild-to-moderate disease group compared to the severe disease group ( $p = 0.03$ ). There was no significant difference in disease duration between both groups ( $p = 0.14$ ). In the univariate analysis, high SATI was not significantly associated with severe disease (OR: 0.76, 95%CI 0.36–1.61;  $p = 0.48$ ). It is well known that in obesity, a significant expansion of the SAT and VAT occurs [31]. In our study, BMI  $\geq 25$  ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) was a protective factor against severe disease (OR: 0.34, 95%CI 0.12–0.95;  $p = 0.04$ ). These findings are in line with Jain et al., who reported that obesity and overweight in children with newly diagnosed IBD did not have worsened disease activity one year after diagnosis compared to normal-weight children [32]. The observation that obese IBD patients have an increased risk of infectious post-operative complications when compared to non-obese patients may also be explained by the fact that obesity is a contributing factor to comorbidities such as type 2 diabetes and cardiovascular disease [8,33]. The potential effect of comorbidities in CD activity is beyond the scope of our study.

In our study, VATI was not associated with severe disease activity. Labarthe et al. previously reported no significant difference in VATI among CD between patients with active and inactive CD (OR 3.91, 95% CI -3.60–11.9) [18]. Several authors have previously identified that VAT or SAT alone provides limited information regarding the relative distribution of body fat when compared to the VAT/SAT ratio [34]. Bryant et al. found that VAT/SAT ratio was associated with stricturing complications (OR, 1.7,  $p = 0.01$ ) [35]. Our results showed a trend between high VAT/SAT and complicated disease without a statistically significant difference (OR 1.65, 95% CI 0.74–3.65;  $p = 0.22$ ). We suggest, in agreement with the findings by Xiong et al., that differences at the L3 and L5 levels, should be considered when analyzing CD patients, particularly by assessing adipose tissue changes [30]. Besides, changes in adipose tissue, such as a reduction in VAT, can occur after abdominal surgery [36]. In our opinion, for further prospective studies of body composition analysis, in CD patients, the role of surgery beyond mortality and morbidity should be considered.

## 5. Limitations

A limitation of our study is the monocentric setting. Due to the retrospective design, the anthropometric measurements were obtained from the clinical records. Besides, the information on the current therapy was only available for some patients. Selection biases were contraindications for MRE and perforating complications, which required CT in the emergency setting. A further limitation of our study is the use of non-standardized cut-off values for SATI, VATI, and VAT/SAT ratio for the European population. Due to the small sample size, our analysis did not exclude CD patients in remission among those classified with mild-to-moderate disease activity depending on MaRIA score. The evaluation of the body composition and MaRIA score over time is beyond the scope of this study. The follow-up time for each scan of the patients was not standardized and, therefore, not considered for the analysis.

## 6. Conclusion

CrF is significantly associated with CD activity.

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.mri.2023.01.005>.

## Funding

There was no financial support for this study.

## Declaration of Competing Interest

The authors have no conflict of interest to declare.

## Acknowledgments

None.

## References

- [1] Bryant RV, Trott MJ, Bartholomeusz FD, Andrews JM. Systematic review: body composition in adults with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:213–25. <https://doi.org/10.1111/apt.12372>.
- [2] Hilligsoe M, Eriksen ND, Jacobsen MH, et al. Associations between body composition, disease activity and quality of life in patients with Crohn's disease: a Cross-sectional study. *Adv res. Gastroenterol Hepatol* 2019;12. <https://doi.org/10.19080/argh.2019.12.555848>.
- [3] Büning C, Von Kraft C, Hermsdorf M, Gentz E, Wirth EK, Valentini L, et al. Visceral adipose tissue in patients with Crohn's disease correlates with disease activity, inflammatory markers, and outcome. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21:2590–7. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000527>.
- [4] Holt DQ, Moore GT, Strauss BJG, Hamilton AL, De Cruz P, Kamm MA. Visceral adiposity predicts post-operative Crohn's disease recurrence. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45:1255–64. <https://doi.org/10.1111/apt.14018>.
- [5] Cravo ML, Velho S, Torres J, Costa Santos MP, Palmela C, Cruz R, et al. Lower skeletal muscle attenuation and high visceral fat index are associated with complicated disease in patients with Crohn's disease: an exploratory study. *Clin Nutr ESPEN* 2017;21:79–85. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2017.04.005>.
- [6] Eder P, Adler M, Dobrowolska A, Kamhiel-Milz J, Witowski J. The role of adipose tissue in the pathogenesis and therapeutic outcomes of inflammatory bowel disease. *Cells* 2019;8. <https://doi.org/10.3390/cells8060628>.
- [7] Althoff P, Schmiegel W, Lang G, Nicolas V, Brechmann T. Creeping fat assessed by small bowel MRI is linked to bowel damage and abdominal surgery in Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 2019;64:204–12. <https://doi.org/10.1007/s10620-018-5303-1>.
- [8] Jiang K, Chen B, Lou D, Zhang M, Shi Y, Dai W, et al. Systematic review and meta-analysis: association between obesity/overweight and surgical complications in IBD. *Int J Colorectal Dis* 2022;37:1485–96. <https://doi.org/10.1007/s00384-022-04190-y>.
- [9] Schneider S, Al-Jaouni R, Filippi J, Wiroth JB, Zeanandin G, Arab K, et al. Sarcopenia is prevalent in patients with Crohn's disease in clinical remission. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:1562–8. <https://doi.org/10.1002/ibd.20504>.
- [10] Johnson AM. Jr EVL of Inflammatory Bowel Disease 2020;16:350–9.
- [11] Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing* 2019;48:16–31. <https://doi.org/10.1093/ageing/afy169>.
- [12] Eros A, Soós A, Hegyi P, Szakács Z, Benke M, Szűcs Á, et al. Sarcopenia as an independent predictor of the surgical outcomes of patients with inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Surg Today* 2020;50:1138–50. <https://doi.org/10.1007/s00595-019-01893-8>.
- [13] Zhou Z, Xiong Z, Shen Y, Li Z, Hu X, Hu D. Magnetic resonance imaging-based body composition is associated with nutritional and inflammatory status: a longitudinal study in patients with Crohn's disease. *Insights Imaging* 2021;12. <https://doi.org/10.1186/s13244-021-01121-3>.
- [14] Gajendran M, Loganathan P, Catinella AP, Hashash JG. A comprehensive review and update on Crohn's disease. *Disease-a-Month* 2018;64:20–57. <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2017.07.001>.
- [15] Rozendorn N, Amital MM, Eliakim RA, Kopylov U, Klang E. A review of magnetic resonance enterography-based indices for quantification of Crohn's disease inflammation. *Therap Adv Gastroenterol* 2018;11:1–21. <https://doi.org/10.1177/1756284818765956>.
- [16] De Groof EJ, Carbonnel F, Buskens CJ, Bemelman WA. Abdominal abscess in Crohn's disease: multidisciplinary management. *Dig Dis* 2014;32:103–9. <https://doi.org/10.1159/000367859>.
- [17] Ahmad R, Ajlan AM, Eskander AA, Alhazmi TA, Khashoggi K, Wazzan MA, et al. Magnetic resonance imaging in the management of Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Insights Imaging* 2021;12. <https://doi.org/10.1186/s13244-021-01064-9>.
- [18] Labarthe G, Dolores M, Verdalle-Cazes M, Charpentier C, Roulee P, Dacher JN, et al. Magnetic resonance imaging assessment of body composition parameters in Crohn's disease. *Dig Liver Dis* 2020;52:878–84. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2020.06.024>.
- [19] Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* 2006;55:749–53. <https://doi.org/10.1136/gut.2005.082909>.
- [20] Stoddard PB, Ghazi LJ, Wong-You-Choeng J, Cross RK, Vandermeer FQ. Magnetic resonance enterography: state of the art. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21:229–39. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000186>.

- [21] Barat M, Hoeffel C, Bouquot M, Jannot AS, Dautry R, Boudiaf M, et al. Preoperative evaluation of small bowel complications in Crohn's disease: comparison of diffusion-weighted and contrast-enhanced MR imaging. *Eur Radiol* 2019;29:2034–44. <https://doi.org/10.1007/s00330-018-5734-2>.
- [22] Amital MM, Raviv-Zilka L, Hertz M, Erlich Z, Konen E, Ben-Horin S, et al. Main imaging features of Crohn's disease: agreement between MR-enterography and CT-enterography. *Isr Med Assoc J* 2015;17:293–7.
- [23] Park J, Gil JR, Shin Y, Won SE, Huh J, You MW, et al. Reliable and robust method for abdominal muscle mass quantification using CT/MRI: an explorative study in healthy subjects. *PLoS One* 2019;14:1–14. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0222042>.
- [24] Feng Z, Rong P, Luo M, Sun X, Wang W. Influence of methods used to establish sarcopenia cutoff values for skeletal muscle measures using unenhanced and contrast-enhanced computed tomography images. *J Parenter Enteral Nutr* 2019;43:1028–36. <https://doi.org/10.1002/jpen.1519>.
- [25] Kobayashi T, Kawai H, Nakano O, Abe S, Kamimura H, Sakamaki A, et al. Prognostic value of subcutaneous adipose tissue volume in hepatocellular carcinoma treated with transcatheter intra-arterial therapy. *Cancer Manag Res* 2018;10:2231–9. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S167417>.
- [26] Sato AY, Richardson D, Gregor M, Davis HM, Au ED, McAndrews K, et al. Glucocorticoids induce bone and muscle atrophy by tissue-specific mechanisms upstream of E3 ubiquitin ligases. *Endocrinology* 2017;158:664–77. <https://doi.org/10.1210/en.2016-1779>.
- [27] Rimola J, Fernández-Clotet A, Capozzi N, Rojas-Farreras S, Alfaro I, Rodríguez S, et al. Pre-treatment magnetic resonance enterography findings predict the response to TNF-alpha inhibitors in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;52:1563–73. <https://doi.org/10.1111/apt.16069>.
- [28] Yang DH, Yang SK, Park SH, Lee HS, Boo SJ, Park JH, et al. Usefulness of C-reactive protein as a disease activity marker in Crohn's disease according to the location of disease. *Gut Liver* 2015;9:80–6. <https://doi.org/10.5009/gnl13424>.
- [29] Suau R, Pardina E, Domènech E, Lorén V, Manyé J. The complex relationship between microbiota, immune response and creeping fat in Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2022;16:472–89. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab159>.
- [30] Xiong Z, Zhou Z, Hao L, Li Y, Hu X, Hu D, et al. The relationship between perianal fistula activity and abdominal adipose tissue in Crohn's disease: an observational study. *Insights Imaging* 2022;13. <https://doi.org/10.1186/s13244-022-01293-6>.
- [31] Kredel LI, Siegmund B. Adipose-tissue and intestinal inflammation - visceral obesity and creeping fat. *Front Immunol* 2014;5:1–12. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00462>.
- [32] Jain A, Bricker J, Kappelman MD, Dotson JL. Overweight and obese status is not associated with disease activity for children and adolescents with newly diagnosed inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2022;117:1146–53. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001803>.
- [33] Madeira A, Serena C, Ejarque M, Maymó-Masip E, Millan M, Navarro-Ruiz MC, et al. Crohn's disease increases the mesothelial properties of adipocyte progenitors in the creeping fat. *Int J Mol Sci* 2021;22. <https://doi.org/10.3390/ijms22084292>.
- [34] Kaess BM, Pedley A, Massaro JM, Murabito J, Hoffmann U, Fox CS. The ratio of visceral to subcutaneous fat, a metric of body fat distribution, is a unique correlate of cardiometabolic risk. *Diabetologia* 2012;55:2622–30. <https://doi.org/10.1007/s00125-012-2639-5>.
- [35] Bryant RV, Schultz CG, Ooi S, Goess C, Costello SP, Vincent AD, et al. Visceral adipose tissue is associated with stricturing Crohn's disease behavior, fecal calprotectin, and quality of life. *Inflamm Bowel Dis* 2019;25:592–600. <https://doi.org/10.1093/ibd/izy278>.
- [36] Favre L, Marino L, Roth A, Acierno J, Hans D, Demartines N, et al. The reduction of visceral adipose tissue after roux-en-Y gastric bypass is more pronounced in patients with impaired glucose metabolism. *Obes Surg* 2018;28:4006–13. <https://doi.org/10.1007/s11695-018-3455-x>.

# Sarcopenia is an Independent Prognostic Factor in Patients With Pancreatic Cancer – a Meta-analysis

Maximilian Thormann, MD, Mattes Hinnerichs, MD, Felix Barajas Ordonez, MD, Sylvia Saalfeld, MD, Aristoteles Perrakis, MD, Roland Croner, MD, Jazan Omari, MD, Maciej Pech, MD, Marina Zamsheva, MSc, Hans-Jonas Meyer, MD, Andreas Wienke, PhD, Alexey Surov, MD

**Rationale and Objectives:** Sarcopenia is defined as skeletal muscle loss and can be assessed by cross-sectional imaging. Our aim was to establish the effect of sarcopenia on relevant outcomes in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) in curative and palliative settings based on a large patient sample.

**Materials and Methods:** MEDLINE library, EMBASE and SCOPUS databases were screened for the associations between sarcopenia and mortality in patients with PDAC up to March 2022. The primary endpoint of the systematic review was the hazard ratio of Sarcopenia on survival. 22 studies were included into the present analysis.

**Results:** The included 22 studies comprised 3958 patients. The prevalence of sarcopenia was 38.7%. Sarcopenia was associated with a higher prevalence in the palliative setting (OR 53.23, CI 39.00-67.45,  $p < 0.001$ ) compared to the curative setting (OR 36.73, CI 27.81-45.65,  $p < 0.001$ ).

Sarcopenia was associated with worse OS in the univariable (HR 1.79, CI 1.41-2.28,  $p < 0.001$ ) and multivariable analysis (HR 1.62, CI 1.27-2.07,  $p < 0.001$ ) in the curative setting. For the palliative setting the pooled hazards ratio showed that sarcopenia was associated with overall survival (HR 1.56, CI 1.21-2.02,  $p < 0.001$ ) as well as in multivariable analysis (HR 1.77, CI 1.39-2.26,  $p < 0.001$ ). Sarcopenia was not associated with a higher rate of post-operative complications in univariable analysis (OR 1.10, CI 0.70-1.72,  $p = 0.69$ ).

**Conclusion:** Sarcopenia occurs in 38.7% of patients with pancreatic cancer, significantly more in the palliative setting. Sarcopenia is associated with overall survival in both settings. The assessment of sarcopenia is therefore relevant for personalized oncology. Sarcopenia is not associated with postoperative complications.

**Key Words:** meta analysis; systematic review; skeletal muscle; pancreatic cancer.

© 2022 The Association of University Radiologists. Published by Elsevier Inc. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

**Abbreviations:** DFS disease free survival, DLT dose limiting toxicity, LBM lean body mass, LSMM, low skeletal muscle mass, NOS newcastle-Ottawa scale, NSCLC non-small cell lung cancer, OS overall survival, ROC receiver operating characteristics, PDAC pancreatic ductal adenocarcinoma, PMI psoas muscle index, PRISMA, preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses statement, SCLC small cell lung cancer, SMI skeletal muscle index

Acad Radiol 2022; ■:1-10

From the Clinic for Radiology and Nuclear Medicine, University Hospital Magdeburg, Leipziger Str. 44, Magdeburg, Germany, 39120 (M.T., M.H., F.B.O., J.O., M.P., A.S.); Research Campus STIMULATE, Otto-von-Guericke University Magdeburg, Magdeburg, Germany (S.S.); Department of General - Visceral, Vascular and Transplant Surgery, University Hospital Magdeburg, Magdeburg, Germany (A.P., R.C.); Institute of Medical Epidemiology, Biometry, and Informatics, Martin Luther University, Germany (M.Z., A.W.); Department for Radiology, University Clinic Leipzig, Leipzig, Germany (H.-J.M.); Department of Simulation and Graphics, University of Magdeburg, Magdeburg, Germany (S.S.). Received August 9, 2022; revised October 8, 2022; accepted October 26, 2022. Address correspondence to: e-mail: [maximilian.thormann@med.ovgu.de](mailto:maximilian.thormann@med.ovgu.de)

© 2022 The Association of University Radiologists. Published by Elsevier Inc. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) <https://doi.org/10.1016/j.acra.2022.10.025>

## INTRODUCTION

Sarcopenia is a common secondary condition in cancer patients (1,2). It is defined as the loss of skeletal muscle mass and function and can be secondary to inadequate nutrition, systemic inflammation, and physical inactivity (3,4). In oncologic patients, sarcopenia has been associated with adverse clinical outcomes, such as colorectal cancer, esophageal cancer, prostate cancer, and lymphoma (5–9). In oncologic patients undergoing surgery for gastrointestinal tumors, sarcopenia was associated with increased risk of post-operative complications Clavien-Dindo  $\geq 3$  after resection (10–12).

Pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) is among the leading causes of cancer deaths worldwide in both men and

women with a low 5-years survival rate (13). Complete surgical resection is the only available curative treatment. Because symptoms usually present late in the disease, only a minor fraction of patients is eligible for surgery (14). Even following resection, recurrence rates are up to 80 %, despite adjuvant chemotherapy being the standard of care following surgery (15,16). Despite improved outcomes in recent years, resection is still associated with high post-operative mortality and morbidity (14,17,18). Most patients, however, present with advanced disease, precluding resection. Patients with borderline resectable cancer may become eligible for resection after neo-adjuvant therapy. Neo-adjuvant regimens lead to comparable survival rates with primarily resectable tumors and adjuvant therapy (16).

The prevalence of sarcopenia in patients with pancreatic cancer has been described as ranging from 30 to 65 % (19). Several studies have examined the influence of sarcopenia on different clinical outcomes in pancreatic cancer patients. However, some of these studies included mixed patient cohorts with cancer types other than PDAC (20). Previous analyses focused on surgical patient cohorts with promising preliminary results in first pooled analyses. However, no systematic review provided data regarding the influence of sarcopenia in advanced, palliative patients (21,22).

This systematic review and meta-analysis aims to determine the influence of sarcopenia on different outcomes in the palliative and curative setting in patients with pancreatic cancer based on a large sample.

## MATERIAL & METHODS

For the present analysis we performed a literature search within MEDLINE library, Cochrane, Web of Science, and SCOPUS data bases using the (PRISMA) (Fig 1) up to March 2022 (23,24).

The following search criteria were used: “pancreatic cancer OR pancreas cancer OR carcinoma AND sarcopenia OR low skeletal muscle mass OR body composition OR skeletal muscle index AND postoperative complications OR postoperative complication OR survival”.

Inclusion criteria for the articles were:

- original investigations with humans;
- patients with confirmed PDAC treated by surgical resection with or without neoadjuvant therapy
- patients with confirmed PDAC treated in the palliative setting
- estimation of presurgical LSMM/sarcopenia on cross-sectional imaging;
- reported data about influence of low skeletal muscle mass (LSMM)/sarcopenia on occurrence of postoperative complications (Odds ratios and 95% CIs).

Exclusion criteria were:

- review articles, case reports and letters;

- Non-English language;
- Experimental studies;
- Cancer types other than PDAC included
- Missing of statistical data regarding influence of LSMM/sarcopenia on OS or occurrence of postoperative complications (Odds ratios and 95% CIs).

Articles were divided into four sections for subanalyses:

- Overall survival in the palliative and curative setting
- Disease free survival (DFS)
- Overall post-operative complications
- Post-operative complications grade Clavien-Dindo  $\geq 3$

The study was approved by the local ethics committee.

## Study Outcomes

The primary outcome measures were OS in the palliative and curative setting and overall post-operative complications (Clavien Dindo I-V) and major post-operative complications ( $\geq$  Grade III). Clavien-Dindo III and above implies the need for direct surgical or interventional procedures or marks severe organ dysfunction. Secondary outcome measures were disease free survival (DFS) and prevalence of sarcopenia in the palliative and curative setting.

## Definition of Sarcopenia

Included studies used cross-sectional CT images at the level of the third lumbar vertebra (L3) to determine sarcopenia. Accepted evaluation of sarcopenia were the skeletal muscle index (SMI) and the psoas muscle index (PMI).

## Data Extraction

Three researchers (MT, MH and AS) performed the data extraction. At first, the abstracts were checked. Duplicate articles, review articles, experimental studies, case reports, and non-English publications were excluded. Furthermore, the full texts of the remaining articles were analyzed (Fig 1). The following data were acquired for the analysis: authors, year of publication, type of tumors, type of therapy, number of patients, prevalence of LSMM/sarcopenia, and statistical data about influence of sarcopenia on outcomes (odds ratios and 95% CIs).

## Quality Assessment

The quality of the included studies was assessed by the Newcastle-Ottawa Scale (NOS) [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.htm](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.htm) (25). Study quality assessment was conducted by two authors (HJM, AS), and mainly included the selection of cases, comparability of the cohort, and outcome assessment of exposure to risks. A score of

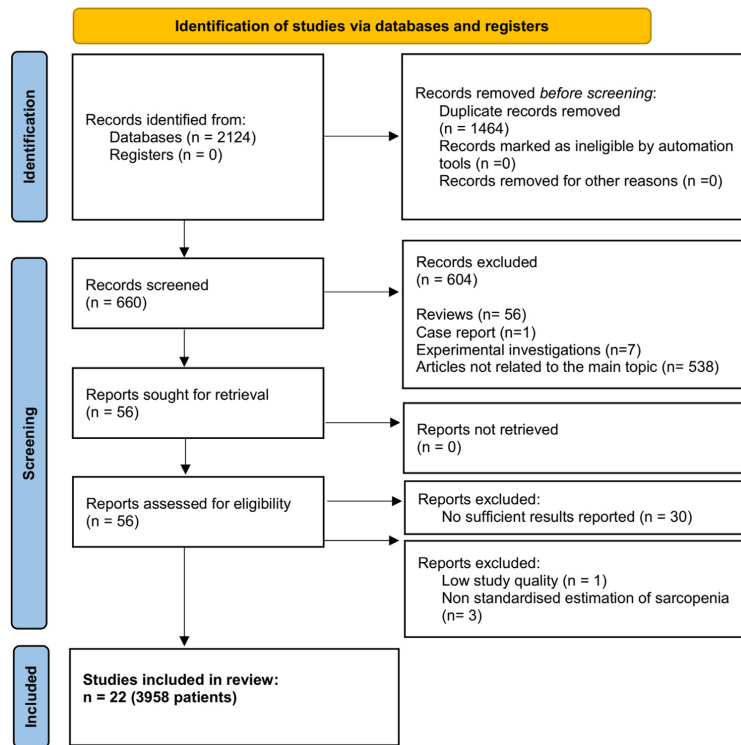


Figure 1. Prisma flow chart of data acquisition.

zero–nine was assigned to each study, and a study with score  $\geq$ six was considered to be of high quality.

#### Meta-analysis

A funnel plot was employed to analyze a possible publication bias and asymmetry was quantified by using the Egger test (26). P value of less than 0.05 indicated publication bias.

The RevMan 5.3 (version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, the Cochrane Collaboration, 2014) was used (27,28). Heterogeneity was calculated by means of the index  $I^2$ . DerSimonian and Laird random-effects models with inverse-variance weights were performed (29).

#### RESULTS

Altogether 26 studies were selected for analysis. Of these, three studies were excluded due to the use of muscle density or muscle volume measurements to define sarcopenia. One further study was excluded due to low quality in the NOS assessment. The included 22 studies comprised 3958 patients. All studies were retrospective in nature (Table 1). The overall

risk of publication bias was low identified by the funnel plot. Correspondingly, Egger's test revealed a low publication bias for both treatment groups ( $p = 0.43$  and  $p = 0.08$ ) (Supplementary Fig 6). The overall risk of bias can be considered as low, indicated by the high NOS values throughout the studies (Table 2).

Altogether, there were 2268 men (57.3 %) and 1690 women (42.7 %) included in the studies.

Most studies (20/22) applied the SMI to measure sarcopenia. One study converted the SMI into appendicular skeletal muscle mass (ASM) (30). The PMI was used in 2 studies. (Table 1). 15 studies used predefined cut-off values for sarcopenia assessment. Receiver operating characteristics (ROC) were used by two studies and optimum stratification by one study. Three studies used quartiles to obtain cut-off values.

#### Frequency

Sarcopenia was identified in 1531 patients (38.7 %). The fraction of sarcopenic patients ranged from 9.7 % to 87.8 % in the palliative setting. In the curative setting, the prevalence ranged from 17.2 % to 58.7 %. Sarcopenia was associated

TABLE 1. Characteristics of Included Studies with Sex-Specific Cut-off Values

Author (Ref)	Year	Country	Sample Size	Study Design	LSMM Assessment	Treatment	Sex-specific Cut-off Values	Definition of Cut-off Values
Tan et al. (53)	2009	Canada	111	Retrospective	SMI	Palliative	Males: 59.1 cm2/m2; females 48.4 cm2/m2	Prado et al. 2008 (54)
Basile et al. (55)	2019	Italy	94	Rétrospective	SMI	Palliative	Males: 43 cm2/m2 (BMI <25); 53 cm2/m2 (BMI >25); Females: 41 cm2/m2	Martin et al. 2013 (56)
Choi et al. (57)	2015	South Korea	484	Retrospective	SMI	Palliative	Males: 42.2 cm2/m2; Females: 33.9 cm2/m2	receiver operating characteristic
Kim et al. (58)	2021	South Korea	251	Retrospective	SMI	Palliative	Males: 43 cm2/m2 (BMI <25); 53 cm2/m2 (BMI >25); Females: 41 cm2/m2	Martin et al. 2013 (56)
Kays et al. (59)	2018	USA	53	Retrospective	SMI	Palliative	Males: 52.4 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> ; females 38.5 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup>	Prado et al. 2008 (54)
Dalal et al. (60)	2012	USA	41	Retrospective	SMI	Palliative	Males: 52.4 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> ; females 38.5 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup>	Prado et al. 2008 (54)
Park et al. (60)	2016	South Korea	88	Retrospective	ASM	Palliative	Males: 7.50 kg/m2; Females 5.38 kg/m2 (class I); Males: 6.58 kg/m2; Females 4.59 kg/m2 (class II)	Kim et al. 2012 (61)
Nakano et al. (62)	2020	Japan	55	Retrospective	SMI	Palliative	Males: 42.2 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> ; females 33.9 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup>	Choi et al. 2015 (57)
Sakamoto et al. (63)	2020	Japan	74	Retrospective	PMI	Palliative	Males: 6.36 cm2/m2; Females 3.92 cm2/m2	Groot et al. 2019 (64)
Kurita et al. (65)	2019	Japan	82	Retrospective	SMI	Palliative	Males: 45.3 cm2/m2; Females 37.1 cm2/m2	optimum stratification
Cho et al. (66)	2020	South Korea	299	Retrospective	SMI	Palliative	Males: 36.2 cm2/m2; Females : 29.6 cm2/m2	Fujiwara et al. 2015 (67)
Uemura et al. (68)	2021	Japan	69	Retrospective	SMI	Palliative	Males: 42 cm2/m2; Females 38 cm2/m2	Chen et al. 2014 (68)
Takeda et al. (70)	2021	Japan	80	Retrospective	SMI	Palliative	Males: 43 cm2/m2 (BMI <25); 53 cm2/m2 (BMI >25); Females: 41 cm2/m2	Martin et al. 2013 (56)
Sato et al. (71)	2021	Japan	112	Retrospective	SMI	Palliative	Males: 42 cm2/m2; Females 38 cm2/m2	Nishikawa et al. 2016 (72)
Okumura et al. (73)	2017	Japan	301	Retrospective	SMI	DFS/compl.	Males: 47.1 cm2/m2; Females : 36.6 cm2/m2	receiver operating characteristic

(continued on next page)



TABLE 1. (Continued)

Year	Country	Sample Size	Study Design	LSMM Assessment	Treatment	Sex-specific Cut-off Values	Definition of Cut-off Values
Peng et al. (74)	USA	557	Retrospective	PMI	Curative	Males: 492 mm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> ; Females : 362 mm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup>	lowest quartile
Choi et al. (75)	South Korea	180	Retrospective	SMI	Curative	Males: 45.3 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> ; Females : 39.3 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup>	lowest tertile
Gruber et al. (76)	Austria	133	Retrospective	SMI	Curative	Males: 59.1 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> ; females 48.4 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup>	Prado et al. 2008 (54)
Ryu et al. (77)	South Korea	548	Retrospective	SMI	Curative	Males: 50.18 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> ; Females 38.63 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup>	Moon et al. 2016 (78)
Peng et al. (79)	Taiwan	116	Retrospective	SMI	Curative	Males: 42.2 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> ; females 33.9 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup>	Choi et al. 2015 (57)
Jin et al. (80)	China	119	Retrospective	SMI	Curative	Males: 41 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> ; Females 38.5cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup>	undefined
Rom et al. (81)	Israel	111	Retrospective	SMI	Curative	Males : 44.35 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> ; Females 34.82 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup>	lowest quartile

LSMM, low skeletal muscle mass.

with a higher frequency in the palliative setting (OR 53.23, CI 39.00-66.45) compared to the curative setting (OR 33.73, CI 27.81-45.65) (Fig 2).

### OS in the Palliative Setting

The influence of sarcopenia on OS in the palliative setting was reported in 14 studies (1893 patients). The pooled odds ratio showed that sarcopenia was associated with overall survival (HR 1.56, CI 1.21-2.02) (Fig 3a). In studies reporting multivariable analyses, sarcopenia was associated with worse overall survival in the palliative setting (HR 1.77, CI 1.39-2.26) (Fig 3b). Heterogeneity between studies was moderate ( $I^2 = 61\%$  for the univariable and 54% for the multivariable analysis, respectively). All patients received first and/or second line chemotherapies. There were no patients on best supportive care. Due to heterogenous treatment regimens, a subgroup analysis stratified by different chemotherapies could not be performed.

### OS in the Curative Setting

In all studies sarcopenia assessment was performed at initial diagnosis before the surgery.

The influence of sarcopenia on OS in the curative setting was reported in 8 studies (2065 patients). Sarcopenia was associated with worse OS in the univariable (HR 1.79, CI 1.41-2.28) and multivariable analysis (HR 1.62, CI 1.27-2.07) (Figs 3c + d). Heterogeneity between studies was moderate with 69% and 66%, respectively. Due to only a small portion of patients receiving neo-adjuvant therapies, no subgroup-analysis could be performed.

### DFS

Four studies (647 patients) analyzed the association between sarcopenia and DFS. Sarcopenia was associated with worse OS in the univariable (OR 1.70, CI 1.29-2.24) and multivariable analysis (OR 1.86, CI 1.34-2.60). Heterogeneity between studies was moderate, with 39% and 36%, respectively (Fig 4).

### Post-operative Complications

Three studies assessed the association between sarcopenia and overall post-operative complications (Clavien Dindo I-V) (848 patients). Sarcopenia was not associated with a higher rate of post-operative complications in univariable analysis (OR 1.10, CI 0.70-1.71). There were not enough data available for multivariable analysis (Fig 5).

### Post-operative Complications Clavien-Dindo > 3

The influence of sarcopenia on post-operative complications Clavien-Dindo >three was assessed in eight studies (2065 patients). No association with sarcopenia was found (OR



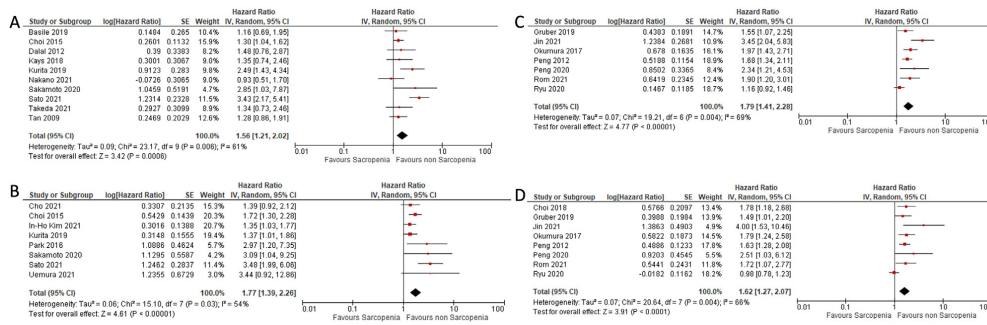


Figure 2. Prevalence of sarcopenia in the palliative (a) and the curative setting (b). Overall prevalence in the entire cohort was 38.7 %.

1.06, 95% CI 0.77-1.47). Heterogeneity between studies was low (I<sup>2</sup> = 26%). There were not enough data available for multivariable analysis (Fig 5).

DISCUSSION

Increasing evidence suggests that sarcopenia is an essential marker in oncologic patients, with influence on therapeutic response and clinical outcomes (3). This is the first study reporting on the association between sarcopenia and outcome in both the palliative and curative treatment setting for PDAC. We found a significant yet moderate influence of sarcopenia on OS in both groups. Heterogeneity between studies was moderate to high. Likewise, sarcopenia was associated with lower DFS. We did not identify an association between sarcopenia and overall or major post-operative complications.

The prevalence of sarcopenia was significantly higher in the palliative than in the curative setting.

The association between sarcopenia and outcomes in patients with PDAC has been assessed in earlier meta-analyses, with different emphases. Mintziras et al. examined the influence of sarcopenia on mortality and post-operative complications in PDAC patients. They found an association between sarcopenia and OS, but no meta-analysis on post-operative complications was performed (20). However, the analysis included malignancies other than PDAC, for example cholangiocarcinoma and ampullary carcinoma. While 41.7% of included patients received palliative treatment only, no separate sub-group analysis between curative and palliative settings were performed. As show in our analysis, the prevalence between both groups differs significantly, with 54.3 and 37.0% in the palliative and curative group, respectively.

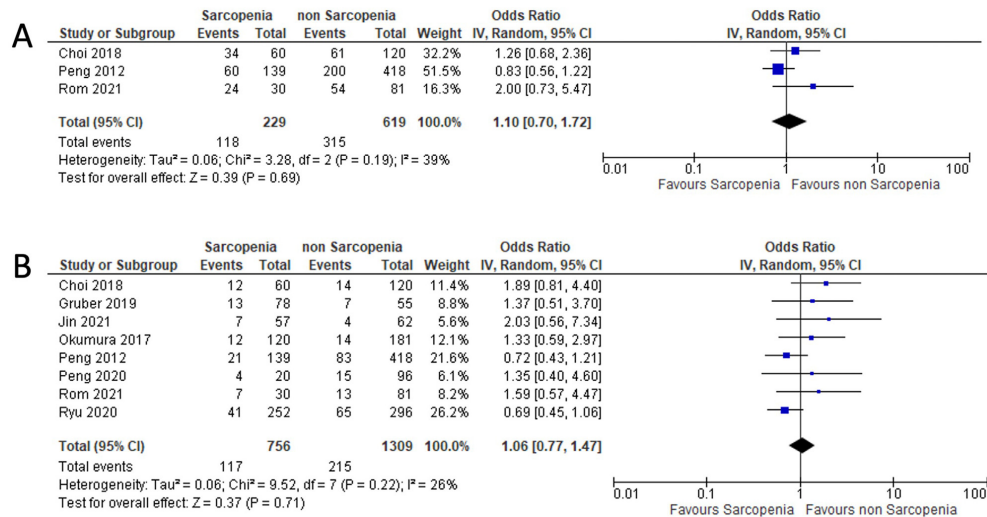


Figure 3. Forest plots comparing overall survival (OS) in sarcopenic vs. non-sarcopenic patients in univariate and multivariate analysis for the palliative (c+b) and curative (c-d) treatment group.

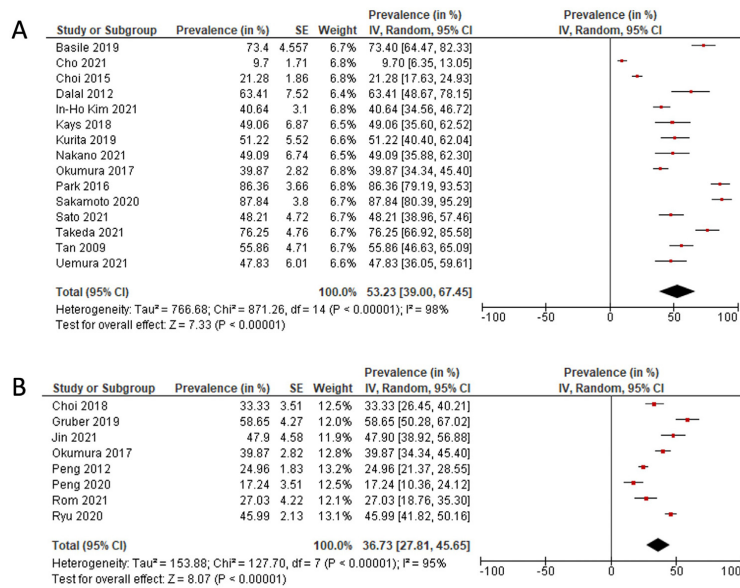


Figure 4. Forest plots comparing disease free survival (DFS) in sarcomenic vs. non-sarcomenic patients in univariate (a) and multivariate (b) analysis.

The meta-analysis by Ratnayake et al. analyzed 13 studies with 3608 patients regarding an association between sarcopenia and post-operative complications in patients receiving pancreatic resection. Only 55.3 % of patients had PDAC. No influence of sarcopenia on post-operative outcomes was detected (22). In the meta-analysis by Bundred et al. sarcopenia was associated with OS and peri-operative mortality. No association was found for overall post-operative complications (21). Of the 42 included studies only 34 assessed sarcopenia by means of computed tomography. Only ten studies analyzed the influence of pre-operative sarcopenia on overall survival. No sub-group analysis for patients receiving

palliative or curative treatment was performed. Pierobon et al. reported an influence of sarcopenia on OS after surgery for pancreatic cancer, but no association with post-operative complications (31).

In accordance with the above-mentioned meta-analyses, our study did not find an association between sarcopenia and post-operative complications. It is known that sarcopenia has an important effect on homeostasis, with low muscle mass potentially resulting in low tolerability of certain cancer therapies and worse post-operative wound healing (32,33). In the analysis by Bundred et al., sarcomenic patients exhibited higher post-operative mortality (21). Furthermore it can be

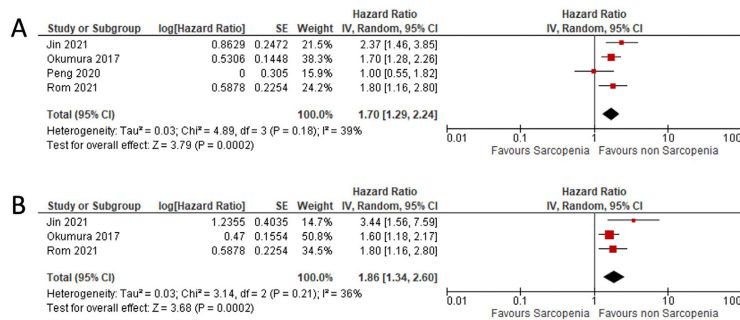


Figure 5. Forest plots comparing overall postoperative complications (a) and postoperative complications Clavien Dindo ≥ 3 (b) in sarcomenic vs. non-sarcomenic patients in univariate analysis. There were not enough data available for multivariate analysis.

assumed that certain cancer therapies, such as neo-adjuvant therapies negatively affect body composition (34). Apparently, the effect of sarcopenia on post-operative complications is heterogeneous and varies across cancer types. The adverse effect of sarcopenia on post-operative outcomes has been described for other gastrointestinal malignancies, such as gastric (35) and colorectal cancer (10,36) hepatobiliary cancers (37). No association was found in a study including patients with esophageal cancer (38). In another study, sarcopenia was associated with higher pulmonary complications after esophagectomy (39). A possible explanation may be found in the role of visceral fat. Keith et al. showed that in patients undergoing pancreaticoduodenectomy, BMI and perirenal fat thickness were associated with post-operative pancreatic fistulas (40). In patients undergoing gastrectomy, those with higher visceral fat area had higher postoperative complications (41,42). The underlying mechanisms are uncertain for now.

To date there has been no meta-analysis regarding an association between sarcopenia and DFS for PDAC. A meta-analysis by Shachar et al. on the influence of sarcopenia on solid tumors included 38 studies, 6 of which dealt with pancreaticobiliary cancer (2). A significant effect of sarcopenia as measured by SMI on OS and DFS was found. However, only one study with pancreatic cancer was included in the DFS analysis. Our results are in line with results published for other gastrointestinal malignancies. Deng et al. found that sarcopenic patients with esophageal cancer after esophagectomy had a lower DFS (6). In their meta-analysis including primary hepatic malignancies, Zhang et al. found that sarcopenic patients had a significant reduction in DFS at 5 years, while no difference was found for DFS at 1 and 3 years (43). A similar effect was reported for gastrointestinal oncology patients not including patients with PDAC, showing worse DFS in sarcopenic patients (44). In patients with early stage surgically treated NSCLC, sarcopenia was associated with lower 5-year DFS, while no influence was found in the overall cohort (45). In contrast, Yang et al. did not find an influence of sarcopenia on DFS in a meta-analysis including both patients with NSCLC and SCLC (46). In head and neck cancer, sarcopenic patients showed shorter DFS (47).

To our knowledge this is the first meta-analysis assessing the prevalence of sarcopenia in PDAC patients in the palliative and curative treatment setting. We found that the rate of sarcopenic patients was higher in the palliative than in the curative setting. Whether there is a causal relationship affecting treatment decisions can only be speculated on. However, it may be assumed that sarcopenic patients are less able to tolerate chemotherapies than non-sarcopenic patients. It is known that tumor-associated inflammation attributes to the genesis of sarcopenia in cancer patients (48). Proinflammatory cytokines such as tumor necrosis factor- $\alpha$ , interleukin 1, and interleukin six lead to alterations in metabolic and endocrine pathways and have catabolic effects, leading to muscle loss (49–52). For example, Interleukin 6 is produced by the tumor or surrounding cells, activates acute-phase protein

reaction in the liver. This raises the need for certain amino acids, which, if consumed in insufficient quantities, may be supplied through the breakdown of skeletal muscle (50). Low skeletal muscle mass may itself contribute to local inflammation, further driving systemic inflammation. This could increase tumor aggressiveness and impair treatment response, leading to reduced survival (49–51). A recent-meta analysis reported that sarcopenia was associated with dose limiting toxicity (DLT) in oncologic patients (53). Sarcopenia may alter the distribution of drugs and lead to increased plasma concentrations, as has been shown for colorectal and hepatocellular cancer (54,55). Skeletal muscle is part of lean body mass (LBM). It has been shown that the dose of anti cancer drugs per kg LBM was associated with higher toxicity in colorectal cancer patients receiving 5-FU and breast cancer patients (54,56). Furthermore, palliative patients usually present with more advanced tumor stage and worse physical condition, affecting body composition. Given the high prevalence of sarcopenia in both treatment groups and the adverse association on outcome, our study underlines the need for peri-therapeutic interventions to reduce this influence. Preventive treatments can include exercise, dietary supplementation and pharmaceutical approaches (57,58).

Our meta-analysis has several limitations. It included only studies in English language, potentially leading to selection bias. All studies included were retrospective in nature. Only certain measurements of sarcopenia, including the SMI and PMI, were accepted for inclusion. We opted for a standardized method for skeletal muscle measurement. However, this leaves out other possible assessments of body composition that may have an influence on outcome, including visceral fat and bioelectric impedance. Cut-off values varied across studies, leading to heterogeneity in the definition of sarcopenia and limits the interpretation of results. A number of studies had to be excluded as they reported results in mixed cohorts with cancer types other than PDAC. Due to the heterogeneity of studies, a subgroup analysis accounting for the influence of confounders, such as ECOG or tumor stage, was not possible.

## CONCLUSION

Our meta-analysis shows that sarcopenia is associated with worse OS in patients with PDAC in both the palliative and the curative treatment setting. The prevalence of sarcopenia is higher in the palliative than in the curative group. Patients with sarcopenia also show lower rates of DFS. We did not find an association between sarcopenia and post-operative outcomes. The assessment of sarcopenia is relevant for personalized oncology and can be helpful for risk-stratification in oncologic patients.

## FUNDING

No funding was received.

## SUPPLEMENTARY DATA

Figure 6 (supplemental). Funnel plot for overall survival (OS) for the palliative treatment group (A,  $p = 0.43$ ) and the curative treatment group (B,  $p = 0.08$ )

Table 2 (supplemental). The quality of the included studies by NOS (Newcastle-Ottawa Scale) scale. In the column "Comparability of cases and controls on the basis of the design or analysis" a maximum of two stars. (\*) can be allotted to each paper.

## REFERENCES

- Chan MY, Chok KSH. Sarcopenia in pancreatic cancer – effects on surgical outcomes and chemotherapy. *World J Gastrointest Oncol* 2019; 11:527.
- Shachar SS, Williams GR, Muss HB, et al. Prognostic value of sarcopenia in adults with solid tumours: A meta-analysis and systematic review. *Eur J Cancer* 2016; 57:58–67.
- Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing* 2019; 48:16–31.
- Chumlea WC, Cesari M, Evans WJ, et al. International working group on Sarcopenia. *J Nutr Heal aging* 2011 156 2011; 15:450–455.
- Sun G, Li Y, Peng Y, et al. Can sarcopenia be a predictor of prognosis for patients with non-metastatic colorectal cancer? A systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis* 2018; 33:1419–1427.
- Deng H-Y, Zha P, Peng L, et al. Preoperative sarcopenia is a predictor of poor prognosis of esophageal cancer after esophagectomy: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Dis Esophagus* 2019; 32. doi:10.1093/dote/doy115.
- Karmali R, Alrifai T, Fughhi IAM, et al. Impact of cachexia on outcomes in aggressive lymphomas. *Ann Hematol* 2017; 96:951–956.
- Camus V, Lanic H, Kraut J, 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* 2014; 93:9–18.
- Meyer HJ, 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. *Urol Oncol* 2022; 40(103):e9–103. e16.
- Simonsen C, de Heer P, Bjerre ED, et al. Sarcopenia and postoperative complication risk in gastrointestinal surgical oncology. *Ann Surg* 2018; 268:58–69.
- Kamarajah SK, Bundred J, Tan BHL. Body composition assessment and sarcopenia in patients with gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastric Cancer* 2019; 22:10–22.
- Nishigori T, Okabe H, Tanaka E, et al. Sarcopenia as a predictor of pulmonary complications after esophagectomy for thoracic esophageal cancer. *J Surg Oncol* 2016; 113:678–684.
- Pourshams A, Sepanlou SG, Ikuta KS, et al. The global, regional, and national burden of pancreatic cancer and its attributable risk factors in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the global burden of disease study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019; 4:934–947.
- Strobel O, Neoptolemos J, Jäger D, et al. Optimizing the outcomes of pancreatic cancer surgery. *Nat Rev Clin Oncol* 2018 161 2018; 16: 11–26.
- Kleeff J, Reiser C, Hinz U, et al. Surgery for recurrent pancreatic ductal adenocarcinoma. *Ann Surg* 2007; 245:566–572.
- Gillen S, Schuster T, Büschenfelde CM Z, et al. Preoperative/neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis of response and resection percentages. *PLoS Med* 2010; 7. doi:10.1371/JOURNAL.PMED.1000267.
- Merkow RP, Bilimoria KY, Tomlinson JS, et al. Postoperative complications reduce adjuvant chemotherapy use in resectable pancreatic cancer. *Ann Surg* 2014; 260:372–377.
- Tonini V, Zanni M. Pancreatic cancer in 2021: what you need to know to win. *World J Gastroenterol* 2021; 27(5851).
- Ozola Zalite I, Zykus R, Francisco Gonzalez M, et al. Influence of cachexia and sarcopenia on survival in pancreatic ductal adenocarcinoma: a systematic review. *Pancreatology* 2015; 15:19–24.
- Mintziras I, Miligkos M, Wächter S, et al. Sarcopenia and sarcopenic obesity are significantly associated with poorer overall survival in patients with pancreatic cancer: systematic review and meta-analysis. *Int J Surg* 2018; 59:19–26.
- Bundred J, Kamarajah SK, Roberts KJ. Body composition assessment and sarcopenia in patients with pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *HPB* 2019; 21:1603–1612.
- Ratnayake CB, Loveday BP, Shrikhande SV, et al. Impact of preoperative sarcopenia on postoperative outcomes following pancreatic resection: a systematic review and meta-analysis. *Pancreatology* 2018; 18:996–1004.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ* 2009; 339: b2535.. –b2535.
- Kalkum E, Klotz R, Seide S, et al. Systematic reviews in surgery-recommendations from the study center of the German society of surgery. *Langenbeck's. Arch Surg* 2021; 406:1723–1731.
- Wells G, Shea B, O'Connell D, et al. The newcastle-Ottawa scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. 2008. Available at [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp). Accessed April 11, 2022.
- Egger M, Smith GD, Schneider M, et al. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997; 315:629–634.
- Leeflang MMG. Systematic reviews of diagnostic test accuracy. *Ann Intern Med* 2008; 149:889.
- Zamora J, Abraira V, Muriel A, et al. Meta-diSc: a software for meta-analysis of test accuracy data. *BMC Med Res Methodol* 2006; 6:31.
- DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986; 7:177–188.
- Park I, Choi SJ, Kim YS, et al. Prognostic factors for risk stratification of patients with recurrent or metastatic pancreatic adenocarcinoma who were treated with gemcitabine-based chemotherapy. *Cancer Res Treat* 2016; 48:1264–1273.
- Pierobon ES, Moletta L, Zampieri S, et al. The prognostic value of low muscle mass in pancreatic cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Med* 2021; 10(10):3033.. 3033–2021.
- Pratesi A. Skeletal muscle: an endocrine organ. *Clin Cases Miner BONE Metab* 2013; 10:11–14.
- Surov A, Wienke A. Sarcopenia predicts overall survival in patients with malignant hematological diseases: a meta-analysis. *Clin Nutr* 2021; 40:1155–1160.
- Pin F, Couch ME, Bonetto A. Preservation of muscle mass as a strategy to reduce the toxic effects of cancer chemotherapy on body composition. *Curr Opin Support Palliat Care* 2018; 12:420–426.
- Yang Z, Zhou X, Ma B, et al. Predictive value of preoperative sarcopenia in patients with gastric cancer: a meta-analysis and systematic review. *J Gastrointest Surg* 2018; 22:1890–1902.
- Xie H, Wei L, Liu M, et al. Preoperative computed tomography-assessed sarcopenia as a predictor of complications and long-term prognosis in patients with colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Langenbeck's. Arch Surg* 2021; 406:1775–1788.
- Cao Q, Xiong Y, Zhong Z, et al. Computed tomography-assessed sarcopenia indexes predict major complications following surgery for hepatopancreatobiliary malignancy: A meta-analysis. *Ann Nutr Metab* 2019; 74:24–34.
- Papaconstantinou D, Vretakakou K, Paspala A, et al. The impact of preoperative sarcopenia on postoperative complications following esophagectomy for esophageal neoplasia: a systematic review and meta-analysis. *Dis Esophagus* 2020; 33. doi:10.1093/dote/daaa002.
- Ida S, Watanabe M, Yoshida N, et al. Sarcopenia is a predictor of postoperative respiratory complications in patients with esophageal cancer. *Ann Surg Oncol* 2015; 22:4432–4437.
- Roberts KJ, Sutcliffe RP, Marudanyagam R, et al. Scoring system to predict pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: a UK multi-center study. *Ann Surg* 2015; 261:1191–1197.
- Okada K, Nishigori T, Obama K, et al. The incidence of postoperative complications after gastrectomy increases in proportion to the amount of preoperative visceral fat. *J Oncol* 2019; 2019. doi:10.1155/2019/8404383.
- J Yang S, R Li H, H Zhang W, et al. Visceral fat area (VFA) superior to BMI for predicting postoperative complications after radical gastrectomy: a prospective cohort study. *J Gastrointest Surg* 2020; 24:1298–1306.
- Zhang G, Meng S, Li R, et al. Clinical significance of sarcopenia in the treatment of patients with primary hepatic malignancies, a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2017; 8:102474.

44. Su H, Ruan J, Chen T, et al. CT-assessed sarcopenia is a predictive factor for both long-term and short-term outcomes in gastrointestinal oncology patients: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Imaging* 2019; 19:1–15.
45. Deng H-Y, Hou L, Zha P, et al. Sarcopenia is an independent unfavorable prognostic factor of non-small cell lung cancer after surgical resection: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2019; 45:728–735.
46. Yang M, Shen Y, Tan L, et al. Prognostic value of sarcopenia in lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2019; 156:101–111.
47. Surov A, Wienke A. Low skeletal muscle mass predicts relevant clinical outcomes in head and neck squamous cell carcinoma. A meta-analysis. *Ther Adv Med Oncol* 2021; 13:175883592110088.
48. Williams GR, Dunne RF, Giri S, et al. Sarcopenia in the older adult with cancer. *J Clin Oncol* 2021; 39:2068.
49. Feliciano EMC, Kroenke CH, Meyerhardt JA, et al. Association of systemic inflammation and sarcopenia with survival in nonmetastatic colorectal cancer: results from the C SCANS study. *JAMA Oncol* 2017; 3:e172319. –e172319.
50. Gupta D, Lis CG. Pretreatment serum albumin as a predictor of cancer survival: a systematic review of the epidemiological literature. *Nutr J* 2010; 9:1–16.
51. Durham WJ, Dillon EL, Sheffield-Moore M. Inflammatory burden and amino acid metabolism in cancer cachexia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009; 12:72.
52. Cohen S, Nathan JA, Goldberg AL. Muscle wasting in disease: molecular mechanisms and promising therapies. *Nat Rev Drug Discov* 2015; 14:58–74.
53. Surov A, Pech M, Gessner D, et al. Low skeletal muscle mass is a predictor of treatment related toxicity in oncologic patients. A meta-analysis. *Clin Nutr* 2021; 40:5298–5310.
54. Williams GR, Deal AM, Shachar SS, et al. The impact of skeletal muscle on the pharmacokinetics and toxicity of 5-fluorouracil in colorectal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2018; 81:413–417.
55. Mir O, Coriat R, Blanchet B, et al. Sarcopenia predicts early dose-limiting toxicities and pharmacokinetics of sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma. *PLoS One* 2012; 7:e37563.
56. Prado CMM, Baracos VE, McCargar LJ, et al. Sarcopenia as a determinant of chemotherapy toxicity and time to tumor progression in metastatic breast cancer patients receiving capecitabine treatment. *Clin Cancer Res* 2009; 15:2920–2926.
57. Maddocks M, Murlon AJ, Wilcock A. Improving muscle mass and function in cachexia: non-drug approaches. *Curr Opin Support Palliat Care* 2011; 5:361–364.
58. Uchitomi R, Oyabu M, Kamei Y. Vitamin D and sarcopenia: potential of vitamin D supplementation in sarcopenia prevention and treatment. *Nutrients* 2020; 12:1–12.
59. Kays JK, Shahda S, Stanley M, et al. Three cachexia phenotypes and the impact of fat-only loss on survival in FOLFIRINOX therapy for pancreatic cancer. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle* 2018; 9:673–684.
60. Dalal S, Hui D, Bidaut L, et al. Relationships Among Body Mass Index, Longitudinal Body Composition Alterations, and Survival in Patients With Locally Advanced Pancreatic Cancer Receiving Chemoradiation: A Pilot Study. *Journal of Pain and Symptom Management* 2012; 44:181–191.
61. Kim YS, Lee Y, Chung YS, et al. Prevalence of sarcopenia and sarcopenic obesity in the Korean population based on the Fourth Korean National Health and Nutritional Examination Surveys. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences* 2012; 67:1107–1113.
62. Nakano O, Kawai H, Kobayashi T, et al. Rapid decline in visceral adipose tissue over 1 month is associated with poor prognosis in patients with unresectable pancreatic cancer. *Cancer Medicine* 2021; 10:4291–4301.
63. Sakamoto T, Yagyu T, Uchinaka E, et al. Sarcopenia as a prognostic factor in patients with recurrent pancreatic cancer: a retrospective study. *World Journal of Surgical Oncology* 2020; 18:221.
64. Groot VP, Gemenetzis G, Blair AB, et al. Defining and Predicting Early Recurrence in 957 Patients With Resected Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Annals of Surgery* 2019; 269:1154–1162.
65. Kurita Y, Kobayashi N, Tokuhisa M, Goto A, Kubota K, Endo I, Nakajima A, Ichikawa Y. Sarcopenia is a reliable prognostic factor in patients with advanced pancreatic cancer receiving FOLFIRINOX chemotherapy. *Pancreatology* 2019 Jan; 19(1):127–135.
66. Cho WK, Il Yu J, Park HC, et al. Impact of sarcopenia on survival of pancreatic cancer patients treated with concurrent chemoradiotherapy. *Tumori Journal* 2020. 030089162093779.
67. Fujiwara N, Nakagawa H, Kudo Y, et al. Sarcopenia, intramuscular fat deposition, and visceral adiposity independently predict the outcomes of hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology* 2015; 63:131–140.
68. Uemura S, Iwashita T, Ichikawa H, et al. The impact of sarcopenia and decrease in skeletal muscle mass in patients with advanced pancreatic cancer during FOLFIRINOX therapy. *The British Journal of Nutrition* 2021; 125:1140–1147.
69. Chen LK, Liu LK, Woo J, et al. Sarcopenia in Asia: consensus report of the Asian Working Group for Sarcopenia. *Journal of the American Medical Association* 2014; 311:512–521.
70. Takeda T, Sasaki T, Suzumori C, et al. The impact of cachexia and sarcopenia in elderly pancreatic cancer patients receiving palliative chemotherapy. *International Journal of Clinical Oncology* 2021; 26:1293–1303.
71. Sato H, Goto T, Hayashi A, et al. Prognostic significance of skeletal muscle decrease in unresectable pancreatic cancer: Survival analysis using the Weibull exponential distribution model. *Pancreatology? Official Journal of the International Association of Pancreatology (IAP) ... [et Al.]* 2021; 21:892–902.
72. Nishikawa H, Shiraki M, Hiramatsu A, et al. Japan Society of Hepatology guidelines for sarcopenia in liver disease (1st edition): Recommendation from the working group for creation of sarcopenia assessment criteria. *Hepatology Research? The Official Journal of the Japan Society of Hepatology* 2016; 46:951–963.
73. Okumura S, Kaido T, Hamaguchi Y, et al. Visceral Adiposity and Sarcopenic Visceral Obesity are Associated with Poor Prognosis After Resection of Pancreatic Cancer. *Annals of Surgical Oncology* 2017; 24:3732–3740.
74. Peng P, Hyder O, Firoozmand A, et al. Impact of Sarcopenia on Outcomes Following Resection of Pancreatic Adenocarcinoma. *Journal of Gastrointestinal Surgery* 2012; 16:1478–1486.
75. Choi MH, Yoon SB, Lee K, et al. Preoperative sarcopenia and post-operative accelerated muscle loss negatively impact survival after resection of pancreatic cancer. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle* 2018; 9:326–334.
76. Gruber ES, Jomrich G, Tamandl D, et al. Sarcopenia and sarcopenic obesity are independent adverse prognostic factors in resectable pancreatic ductal adenocarcinoma. *PLOS ONE* 2019; 14:e0215915.
77. Ryu Y, Shin SH, Kim J-H, et al. The effects of sarcopenia and sarcopenic obesity after pancreaticoduodenectomy in patients with pancreatic head cancer. *HPB* 2020; 22:1782–1792.
78. Moon JH, Kim KM, Kim JH, et al. Predictive Values of the New Sarcopenia Index by the Foundation for the National Institutes of Health Sarcopenia Project for Mortality among Older Korean Adults. *PLoS One* 2016; 11:e0166344.
79. Peng Y-C, Wu C-H, Tien Y-W, et al. Preoperative sarcopenia is associated with poor overall survival in pancreatic cancer patients following pancreaticoduodenectomy. *European Radiology* 2021; 31:2472–2481.
80. Jin K, Tang Y, Wang A, Hu Z, Liu C, Zhou H, Yu X. Body Composition and Response and Outcome of Neoadjuvant Treatment for Pancreatic Cancer. *Nutr Cancer* 2022; 74(1):100–109.
81. Rom H, Tamir S, Van Vugt JLA, et al. Sarcopenia as a Predictor of Survival in Patients with Pancreatic Adenocarcinoma After Pancreatectomy. *Annals of Surgical Oncology* 2022; 29:1553–1563.

## SUPPLEMENTARY MATERIALS

Supplementary material associated with this article can be found in the online version at doi:10.1016/j.acra.2022.10.025.

## 9. Ehrenerklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur

Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel:

„Parameter der Körperzusammensetzung als Prädiktoren von Morbus Crohn und gastrointestinalen Tumorentitäten“

in der Universitätsklinik für Radiologie und Nuklearmedizin

mit Unterstützung durch Herrn Professor 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.

Magdeburg, den 21. März 2023

## 10. Darstellung des Bildungsweges

### *Persönliche Daten*

Name: Felix Mauricio Barajas Ordonez,  
Geburtsdatum/-ort: 26.05.91/ Bogota, Kolumbien

### *Klinischer und beruflicher Werdegang*

Seit 05/21	Assistenzarzt der Radiologie Universitätsklinik für Radiologie und Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Magdeburg
11/2020 – 02/21	Dozent der Radiobiologie Berufsfachschule für medizinisch-technische Radiologieassistenten des Klinikums Nürnberg
08/18 – 02/21	Assistenzarzt der Strahlentherapie
10/17 – 08/18	Praktikant in der Strahlentherapie Praxis für Strahlentherapie und Klinik für Radioonkologie am Klinikum Nürnberg
08/18 – 02/21	Data Management Coordinator Abteilung für Nuklearmedizin und bildgebende Diagnostik der Internationalen Atomenergie-Organisation (IAEO), Wien
04/16	Observer der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin des Universitätsklinikums AKH, Wien
12/2015	Hospitant der Klinik für Nuklearmedizin der Uniklinik RWTH Aachen

### *Universitärer Werdegang und medizinische Zulassungen*

16.12.21	Einteilung der spanischen ärztlichen Lizenz
05.08.2020	Erteilung der Approbation, Regierung von Oberbayern
20.08.2018	Ärztliche Berufserlaubnis, Regierung von Unterfranken
01/2009 – 12/2015	Studium der Humanmedizin Fakultät für Medizin der Universität los Andes, Bogota, Kolumbien
06/2015 – 11/2015	Student im Auslandssemester Abteilung für Onkologie der Reichsuniversität Groningen

### *Sprachkenntnisse*

Deutsch	04.08.2018 Fachsprachprüfung der bayerischen Landesärztekammer (C1)
English	08/2010–10/2010 Englischkurs (B2 Niveau), British Study Centres, London, Vereinigtes Königreich
Spanisch	Muttersprache

Liste der Publikationen: <https://orcid.org/0000-0002-0362-3612>

Artikel: Barajas Ordonez F, Melekh B, Rodríguez-Feria P, Melekh O, Thormann M, Damm R, Omari J, Pech M, Surov A. Body composition predictors of complicated Crohn's disease. *Dig Dis*. 2023 Jan 31. doi: 10.1159/000529426. Epub ahead of print. PMID: 36720207

Artikel: Barajas Ordonez F, Melekh B, Rodríguez-Feria P, Damm R, Thormann M, March C, Omari J, Pech M, Surov A. Parameters of body composition and creeping fat are associated with activity of Crohn's disease. *Magn Reson Imaging*. 2023 Jan 10;98:1-6. doi: 10.1016/j.mri.2023.01.005. Epub ahead of print. PMID: 36634829

Artikel: Thormann M, Hinnerichs M, Barajas Ordonez F, Saalfeld S, Perrakis A, Croner R, Omari J, Pech M, Zamsheva M, Meyer HJ, Wienke A, Surov A. Sarcopenia is an Independent Prognostic Factor in Patients With Pancreatic Cancer - a Meta-analysis. *Acad Radiol*. 2022 Dec 21:S1076-6332(22)00581-5. doi: 10.1016/j.acra.2022.10.025. Epub ahead of print. PMID: 36564257

Artikel: Thormann M, Heitmann F, Wrobel V, Barajas Ordonez F, Pech M, Surov A, Damm R, Omari J. Sarcopenia does not limit overall survival in patients with colorectal liver metastases undergoing interstitial brachytherapy. *Rofo*. 2022 Oct 25. English. doi: 10.1055/a-1936-2937. Epub ahead of print. PMID: 36283404

Artikel: Dondi M, Torres L, Marengo M, Massardo T, Mishani E, Van Zyl Ellmann A, Solanki K, Bischof Delaloye A, Lobato EE, Miller RN, Ordonez FB, Paez D, Pascual T. Comprehensive Auditing in Nuclear Medicine Through the International Atomic Energy Agency Quality Management Audits in Nuclear Medicine Program. Part 2: Analysis of Results. *Semin Nucl Med*. 2017 Nov;47(6):687-693. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2017.07.004. Epub 2017 Jul 27. PMID: 28969767

Magdeburg, den 21. März 2023