

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik und Poliklinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie und Nuklearmedizin

Professor Dr. Gerhard Adam

Evaluation radiologischer Biomarker der Sarkopenie und ihres prädiktiven Wertes hinsichtlich Krankheitsverlauf und postoperativer Komplikationen in drei beispielhaften Kollektiven

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:
Laura Gerdes
aus Bremervörde

Hamburg 2024

Angenommen von der Medizinischen Fakultät am: 19.02.2025

**Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität
Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Katja Weisel

Prüfungsausschuss, 2. Gutachter/in: Prof. Dr. Gerhard Adam

Inhaltsverzeichnis

Publikationen	1
1. Einleitung.....	2
1.1 Definition und Prävalenz der Sarkopenie	2
1.2 Prognostische Relevanz der Sarkopenie	3
1.3 Detektion und Diagnostik der Sarkopenie	3
1.4 Fragestellung und Zielsetzung.....	5
2. Methodik	7
2.1 Ethik und Versicherung der Befolgung guter wissenschaftlicher Praxis.....	7
2.2 Studienpopulationen	7
2.2.1 Kohorte 1.....	7
2.2.2 Kohorte 2.....	9
2.2.3 Kohorte 3.....	10
2.3 Klinische Datenerhebung.....	12
2.3.1 Kohorte 1.....	13
2.3.2 Kohorte 2.....	14
2.3.3 Kohorte 3.....	15
2.4 Standardisierte CT-Messungen von Muskelmasse und Muskeldichte	15
2.5 Auswahl der untersuchten Muskelbereiche	17
2.6 Klassifikation der PatientInnen als sarkopen anhand von Cut-off-Werten	18
2.7 Messungen zur Prädiktion abdomineller CT-Biomarker durch thorakale CT-Aufnahmen .	18
2.8 Statistische Auswertung	20
2.8.1 Deskriptive Statistik.....	20
2.8.2 Regressionsanalysen	20
2.8.2.1 Prädiktiver Wert der Muskelparameter hinsichtlich postoperativer Komplikationen	20
2.8.2.1.1 Kohorte 1	20
2.8.2.1.2 Kohorte 2	21
2.8.2.2 Prädiktiver Wert der Muskelparameter für das Überleben	21
2.8.2.2.1 Kohorte 1	21
2.8.2.2.2 Kohorte 2	22

2.8.2.2.3 Kohorte 3	23
2.8.3 Prädiktion abdomineller mittels thorakaler Parameter	23
3. Ergebnisse.....	24
3.1 Eignung radiologischer Biomarker der Skelettmuskulatur zur Prädiktion des Krankheitsverlaufs nach Hemihepatektomie	24
3.1.1 Patientenkollektiv	24
3.1.2 Muskelparameter.....	26
3.1.3 Prädiktiver Wert der Muskelmasse und Muskelqualität hinsichtlich postoperativer Komplikationen	27
3.1.3.1 Analysen mit metrischen Muskelparametern	27
3.1.3.2 Cut-off-basierte Analysen.....	28
3.1.4 Prädiktiver Wert der Muskelmasse und Muskelqualität für das Überleben.....	30
3.1.4.1 Analysen mit metrischen Muskelparametern	30
3.1.4.2 Cut-off-basierte Analysen.....	31
3.2 Eignung radiologischer Biomarker der Skelettmuskulatur zur Prädiktion des Krankheitsverlaufs nach chirurgischen Eingriffen in PatientInnen mit kolorektalem Karzinom	32
3.2.1 Patientenkollektiv	32
3.2.2 Muskelparameter.....	34
3.2.3 Prädiktiver Wert der Muskelmasse und Muskelqualität hinsichtlich postoperativer Komplikationen	36
3.2.3.1 Analysen mit metrischen Muskelparametern	36
3.2.3.2 Cut-off-basierte Analysen.....	36
3.2.4 Prädiktiver Wert der Muskelmasse und Muskelqualität für das Überleben.....	38
3.2.4.1 Analysen mit metrischen Muskelparametern	38
3.2.4.2 Cut-off-basierte Analysen.....	39
3.3 Eignung radiologischer Biomarker der Skelettmuskulatur zur Prädiktion des Krankheitsverlaufs in COVID-19-IntensivpatientInnen	39
3.3.1 Patientenkollektiv	39
3.3.2 Muskelparameter.....	41
3.3.3 Prädiktion der abdominellen radiologischen Biomarker mittels thorakaler Messung	43
3.3.4 Prädiktiver Wert der Muskelmasse und Muskelqualität für das Überleben.....	45
3.3.4.1 Analysen mit metrischen Muskelparametern	45
3.3.4.2 Cut-off-basierte Analysen.....	46

4. Diskussion	47
4.1 Klinisch-prädiktive Relevanz der untersuchten radiologischen Biomarker hinsichtlich des postoperativen Krankheitsverlaufs	48
4.2 Verwendung der radiologischen Biomarker in IntensivpatientInnen	51
4.3 Vergleich der Analysen metrischer Muskelparameter und der cut-off-basierten Analysen	52
4.4 Nutzen thorakaler Messungen zur Prädiktion abdomineller CT-Parameter	54
4.5 Limitationen	55
4.6 Schlussfolgerungen	56
4.7 Wissenschaftlicher Ausblick	57
5. Zusammenfassung	58
6. Abkürzungsverzeichnis	61
7. Abbildungsverzeichnis	63
8. Tabellenverzeichnis	64
9. Literaturverzeichnis	65
10. Danksagung	72
11. Eidesstattliche Erklärung	73

Publikationen

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht in:

Molwitz, I., Kemper, M., Krause, L., Adam, G., Izbicki, J. R., Burdelski, C., de Heer, G., Gerdes, L., Yamamura, J., & Li, J. (2022). Importance of computed tomography muscle quality and continuous versus cut-off-based sarcopenia detection in major hepatic surgery. *Annals of translational medicine*, 10(18), 955. <https://doi.org/10.21037/atm-21-5948>

Molwitz, I., Ozga, A. K., Gerdes, L., Ungerer, A., Köhler, D., Ristow, I., Leiderer, M., Adam, G., & Yamamura, J. (2022). Prediction of abdominal CT body composition parameters by thoracic measurements as a new approach to detect sarcopenia in a COVID-19 cohort. *Scientific reports*, 12(1), 6443. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-10266-0>

Kemper, M., Melling, N., Krause, L., Kühn, K., Graß, J. K., Izbicki, J. R., Gerdes, L., Adam, G., Yamamura, J., & Molwitz, I. (2023). Muscle quality, not quantity, is associated with outcome after colorectal cancer surgery. *European journal of surgical oncology: the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*, 49(12), 107098. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2023.107098>

1. Einleitung

1.1 Definition und Prävalenz der Sarkopenie

Der Begriff Sarkopenie wurde im Jahr 1988 von Irwin H. Rosenberg geprägt und setzt sich aus den griechischen Wörtern „sarx“, was Fleisch bedeutet, und „penia“, was Verlust oder Armut bedeutet, zusammen (Rosenberg, 1997).

Im Jahr 2009 veröffentlichte die International Working Group of Sarcopenia (IWGS) folgende Definition: „Sarkopenie ist der altersbedingte Verlust von Skelettmuskelmasse und -funktion. Sarkopenie ist ein komplexes Syndrom, das mit einem Verlust an Muskelmasse allein oder in Verbindung mit einer Zunahme der Fettmasse einhergeht. Die Ursachen der Sarkopenie sind multifaktoriell und können Inaktivität, veränderte endokrine Funktionen, chronische Krankheiten, Entzündungen, Insulinresistenz und Ernährungsmängel umfassen. Obwohl Kachexie eine Komponente der Sarkopenie sein kann, sind die beiden Erkrankungen nicht identisch.“ (Fielding et al., 2011).

In der überarbeiteten Definition der European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2) aus dem Jahr 2019 wurde der Verlust von Muskelkraft als erster klinischer Parameter zur Detektion einer Sarkopenie empfohlen, da die Muskelkraft mit negativen Krankheitsfolgen assoziiert ist (Cruz-Jentoft et al., 2019). Um die Diagnose einer Sarkopenie zu bestätigen, empfiehlt die EWGSOP2 bei niedriger Muskelkraft den Nachweis reduzierter Muskelqualität oder Muskelmasse und/oder einer verminderten Leistungsfähigkeit als weiteren Parameter zur Einschätzung des Schweregrades einer Sarkopenie (Cruz-Jentoft et al., 2019).

Seit 2016 ist die Sarkopenie in der International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision, Clinical Modification (ICD-10-CM) ein eigener Code, der ICD-M62.84, zugeordnet und diese als eigenständiges Krankheitsbild anerkannt (Anker et al., 2016).

Da verschiedene Möglichkeiten zur Diagnosestellung einer Sarkopenie bestehen, wird die Prävalenz sehr variabel angegeben (Petermann-Rocha et al., 2022). Eine Metaanalyse von Yuan et al. gibt an, dass die Prävalenz bei etwa 10 % – 16 % in der älteren Gesamtbevölkerung liegen könnte (Yuan und Larsson, 2023). Es ist davon auszugehen, dass die Prävalenz in Zukunft weiter ansteigt, da sich die Altersstruktur der Bevölkerung entsprechend entwickelt (Ethgen et al., 2017).

1.2 Prognostische Relevanz der Sarkopenie

Die prognostische Relevanz der Sarkopenie wurde in zahlreichen Studien demonstriert. So ist eine Sarkopenie mit längeren Krankenhausaufenthalten (Gariballa und Alessa, 2013) und einer erhöhten Mortalität in der älteren Bevölkerung (Brown et al., 2016, De Buyser et al., 2016, Shafiee et al., 2017) verbunden. Außerdem wurde für sarkopene PatientInnen mit Tumorerkrankungen (Prado et al., 2008, Martin et al., 2013, Choi et al., 2015, Shachar et al., 2016, Begini et al., 2017, He et al., 2023), nach Operationen (Englesbe et al., 2010, Lieffers et al., 2012, Miyamoto et al., 2015, Higashi et al., 2016, Huang et al., 2017, Wahlen et al., 2020, Xu et al., 2020, Prakash et al., 2022) und in intensivmedizinischer Behandlung (Moisey et al., 2013, Weijs et al., 2014, Kou et al., 2019) eine schlechtere Prognose nachgewiesen. So zeigten Kobayashi et al. in einer Studie mit PatientInnen nach Hepatektomie bei hepatozellulärem Karzinom, dass die PatientInnen mit sarkopener Fettleibigkeit im Vergleich zu nicht-sarkopenen und nicht-fettleibigen PatientInnen ein schlechteres medianes Überleben (84,7 versus 39,1 Monate, $p = 0,002$) und ein schlechteres medianes rezidivfreies Überleben (21,4 versus 8,4 Monate, $p = 0,003$) aufwiesen (Kobayashi et al., 2019). Eine Metaanalyse von Studien mit insgesamt 3582 IntensivpatientInnen unter invasiver Beatmung von Jiang et al. zeigte, dass die Diagnose einer Sarkopenie mit einer erhöhten Sterblichkeit (Odds Ratio (OR): 2,13; 95 %-Konfidenzintervall (KI): 1,70 bis 2,67), einer längeren Dauer der invasiven Beatmung (Median (Md) = 1,22; 95 %-KI: 0,39 bis 2,05), einem längerem Aufenthalt auf der Intensivstation (Md = 1,31; 95 %-KI: 0,43 bis 2,19) und einem längeren Krankenhausaufenthalt (Md = 2,73; 95 %-KI: 0,58 bis 4,88) einher ging (Jiang et al., 2022).

1.3 Detektion und Diagnostik der Sarkopenie

Zur Diagnostik der Sarkopenie können zunächst typische Symptome in der Anamnese wie Fallneigung und Schwächegefühl hinweisend sein und durch Fragebögen wie den SARC-F („**S**trength, **A**ssistance with walking, **R**ise from a chair, **C**limb stairs - **F**alls“) validiert werden, die auch zum Screening verwendet werden können (Cruz-Jentoft et al., 2019). Der SARC-F enthält Fragen zu alltäglichen Tätigkeiten und Muskelfunktionen wie Kraft, Gehen, Aufstehen, Treppensteigen und Sturzneigung

(Schaupp et al., 2021). Zur weiteren Beurteilung werden verschiedene Parameter herangezogen, die mithilfe unterschiedlicher diagnostischer Mittel untersucht werden können (Cruz-Jentoft et al., 2019).

Der ebenfalls für eine Sarkopenie indikative Parameter der Muskelkraft kann beispielsweise anhand der Griffkraft gemessen werden (Cruz-Jentoft et al., 2019). Die körperliche Leistungsfähigkeit kann durch die Ganggeschwindigkeit oder den Timed-Up-and-Go-Test eingeschätzt werden (Cruz-Jentoft et al., 2019).

Zur Diagnosesicherung wird durch die EWGSOP2 jedoch die Messung von Muskelmasse oder Muskelqualität empfohlen (Cruz-Jentoft et al., 2019). Zur Quantifizierung der Muskelmasse stellen die Magnetresonanztomographie (MRT) und Computertomographie (CT) den Goldstandard dar (Cruz-Jentoft et al., 2019). Die Bestimmung der Muskelmasse mit CT und MRT ist alternativen Messmethoden wie der Dual-Röntgen-Absorptiometrie und der Bioelektrischen Impedanzanalyse überlegen, da diese unabhängiger vom Hydratationsstatus der PatientInnen sind (Cruz-Jentoft et al., 2019). Die Muskelsonografie ist ebenfalls eine geeignete Methode zur Messung der Muskelparameter, die jedoch untersucherabhängig ist und ein gutes Training voraussetzt (Sipilä und Suominen, 1993). Da von PatientInnen mit z.B. onkologischer Grunderkrankung im Rahmen des Stagings routinemäßig CT-Aufnahmen angefertigt werden, bedingt die CT für diese überdies keine zusätzliche Strahlenexposition. In IntensivpatientInnen ist es in der CT im Gegensatz zur MRT darüber hinaus vorteilhaft, dass therapiebedingt notwendige Fremdkörper keine Kontraindikation darstellen.

Konkret erfolgt die Bestimmung der Muskelmasse in der CT über die Fläche der Skelettmuskulatur (Skeletal Muscle Area = SMA) auf Höhe des dritten Lendenwirbelkörpers (LWK), die signifikant mit der Gesamtkörpermuskulatur korreliert (Mourtzakis et al., 2008). Durch Anpassung der SMA an die Körpergröße wird der Skelettmuskelindex (SMI) berechnet (Cruz-Jentoft et al., 2019). Zur Diagnosestellung der Sarkopenie werden in der Literatur unterschiedliche Cut-off-Werte für den SMI vorgeschlagen, die entsprechend der Grunderkrankung für Alter, Geschlecht und Body-Mass-Index (BMI) angepasst sind (Prado et al., 2008, Martin et al., 2013, van der Werf et al., 2018b).

Die Bestimmung der Muskelqualität wird seitens des EWGSOP2 als zunehmend relevant eingeschätzt, um Behandlungsentscheidungen zu treffen und die Therapie der Sarkopenie zu überwachen (Cruz-Jentoft et al., 2019). Sie kann mithilfe der gewebespezifischen Abschwächung der Röntgenstrahlen, der Muskeldichte in Hounsfield-Einheiten (Hounsfield Units = HU), bezeichnet als Muscle Radiodensity Attenuation (MRA), bestimmt werden (Aubrey et al., 2014). Eine niedrige MRA lässt eine höhere Myosteatose der Skelettmuskulatur und damit eine geringere Muskelqualität vermuten (Aubrey et al., 2014).

1.4 Fragestellung und Zielsetzung

Derzeit existieren verschiedene Cut-off-Werte zur diagnostischen Sicherung einer Sarkopenie anhand von radiologischen CT-Biomarkern wie dem SMI und der MRA. Dabei werden selbst innerhalb von Kollektiven mit derselben Grunderkrankung wie soliden Tumoren des gastrointestinalen Systems unterschiedliche Cut-off-Werte in der Literatur vorgeschlagen (Prado et al., 2008, Martin et al., 2013). Ein einheitliches System ist jedoch notwendig, um die Diagnostik im klinischen Alltag vergleichbar zu gestalten und sinnvoll integrieren zu können.

In bisherigen Untersuchungen wurde überdies der MRA-Wert, der eine Aussage über die Muskelqualität ermöglicht, kaum evaluiert. Die Muskelqualität rückt als prognostisch relevanter Faktor jedoch verstärkt in den Fokus der Diagnostik und Schweregradbestimmung einer Sarkopenie (Cruz-Jentoft et al., 2010). Weitere Untersuchungen zum Nutzen der MRA sind entsprechend notwendig.

Eine weitere Herausforderung betrifft Patientengruppen, die keine Abdomen- jedoch Thorax-CT-Aufnahmen im Rahmen der Diagnostik ihrer Grunderkrankungen erhalten, da diese bisher nicht zur Abklärung einer Sarkopenie genutzt werden können. Der Zusammenhang zwischen der in Thorax-CT-Aufnahmen bestimmten Muskelmasse und -dichte und den etablierten Muskelparametern auf Höhe von LWK 3 war bisher ungeklärt.

Zielsetzung dieser Arbeit war entsprechend zum einen, die Eignung der cut-off-basierten Klassifikationssysteme gegenüber einer alternativen kontinuierlichen Auswertung der CT-Muskelquantität (SMI) und -qualität (MRA) zur Einschätzung einer

Sarkopenie und Vorhersage des klinischen Verlaufs von schwerkranken PatientInnen auf Intensivstation sowie mit Tumorerkrankung unter operativer Therapie in verschiedenen Kollektiven zu untersuchen. Zum anderen sollte untersucht werden, ob Messungen der Muskelparameter auf Höhe des zwölften Brustwirbelkörpers (BWK) Rückschlüsse auf die Werte auf Höhe von LWK 3 zulassen, um eine Diagnosestellung und Prognoseabschätzung mit Hilfe von Thorax-CT-Aufnahmen zu ermöglichen.

Es wurden die folgenden vier Forschungshypothesen definiert:

1. CT-Muskelmasse (SMI) und CT-Muskelqualität (MRA) weisen einen prädiktiven Nutzen hinsichtlich des postoperativen Krankheitsverlaufs auf.
2. CT-Muskelmasse (SMI) und CT-Muskelqualität (MRA) weisen einen prädiktiven Nutzen hinsichtlich des Krankheitsverlaufs von IntensivpatientInnen auf.
3. Metrische Werte der CT-Muskelmasse (SMI) und CT-Muskelqualität (MRA) sind cut-off-basierten Ansätzen in der Prädiktion von postoperativen Komplikationen überlegen.
4. Die Prädiktion abdomineller CT-Muskelmasse (SMA) und CT-Muskelqualität (MRA) ist über Messungen in Thorax-CT-Aufnahmen möglich.

2. Methodik

2.1 Ethik und Versicherung der Befolgung guter wissenschaftlicher Praxis

Im Rahmen der gesamten Arbeit wurde entsprechend der Leitlinie zur „Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ der Deutschen Forschungsgemeinschaft vorgegangen (Deutsche Forschungsgemeinschaft, 2019). Die Studien erhielten als retrospektive anonymisierte Arbeiten Genehmigungen (Waiver) der lokalen Ethikkommission (Ärztchammer Hamburg, Deutschland) und wurden in Übereinstimmung mit der revidierten Deklaration von Helsinki durchgeführt. Es handelte sich um retrospektive Beobachtungsstudien. Standardisierte schriftliche Einwilligungen der PatientInnen für die Nutzung der Daten zu Forschungszwecken lagen vor. Die Notwendigkeit weiterer studienspezifischer Einverständniserklärungen entfiel in Übereinstimmung mit dem Ethik-Waiver aufgrund des anonymisierten retrospektiven Charakters der Studien.

2.2 Studienpopulationen

2.2.1 Kohorte 1

In die erste Analyse wurden PatientInnen aufgenommen, die bei maligner oder benigner Leberraumforderung eine Hemihepatektomie erhalten hatten.

Es wurden folgende Einschlusskriterien festgelegt:

- Durchführung einer ausgedehnten Hemihepatektomie, definiert als anatomische Resektion von ≥ 3 Segmenten aufgrund einer benignen oder malignen hepatobiliären Erkrankung, zwischen Juli 2012 und Dezember 2019 in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf als Tertiärzentrum für hepatobiliäre Erkrankungen
- Vorliegen verfügbarer CT-Aufnahmen innerhalb von maximal drei Monaten vor der Operation

Als Ausschlusskriterien wurden erstens CT-Aufnahmen mit offenem Abdomen festgelegt, da die Erhebung des SMI und der MRA bei Abdomen apertum verfälscht werden könnte. Zweitens erfolgte der Ausschluss von CT-Aufnahmen mit Weichteilödem oder Metallartefakten beispielsweise aufgrund von Osteosynthesematerial,

da dies die MRA-Messungen beeinflussen könnte. Drittens wurden CT-Aufnahmen ohne Kontrastmittel ausgeschlossen, da die MRA-Messungen zwischen nativen und kontrastmittelgestützten CT-Aufnahmen unterschiedlich sind (Rollins et al., 2017). So soll mithilfe der MRA die Fettinfiltration innerhalb der Muskulatur bestimmt werden. Hierfür wird die gewebespezifische Abschwächung der Röntgenstrahlung in HU gemessen. Da Kontrastmittel die Dichte und damit auch die Abschwächung der Röntgenstrahlen erhöht, lassen sich MRA-Messungen in CT-Aufnahmen mit und ohne Kontrastmittel weniger genau vergleichen (Rollins et al., 2017, van der Werf et al., 2018a). PatientInnen mit Leber Raumforderung erhalten in der Diagnostik größtenteils CT-Aufnahmen mit Kontrastmittel, weshalb für die bessere Vergleichbarkeit die verhältnismäßige Minderheit von Untersuchungen ohne Kontrastmittel ausgeschlossen wurde. Es wurde zudem auf fehlende klinische Angaben wie Körpergröße und Gewicht in den Patientendaten gescreent, um die weitere statistische Auswertung zu ermöglichen.

Nach Anwendung aller definierten Ein- und Ausschlusskriterien konnten bei insgesamt $n = 295$ PatientInnen $n = 183$ geeignete PatientInnen identifiziert werden (siehe Abbildung 1, S. 9).

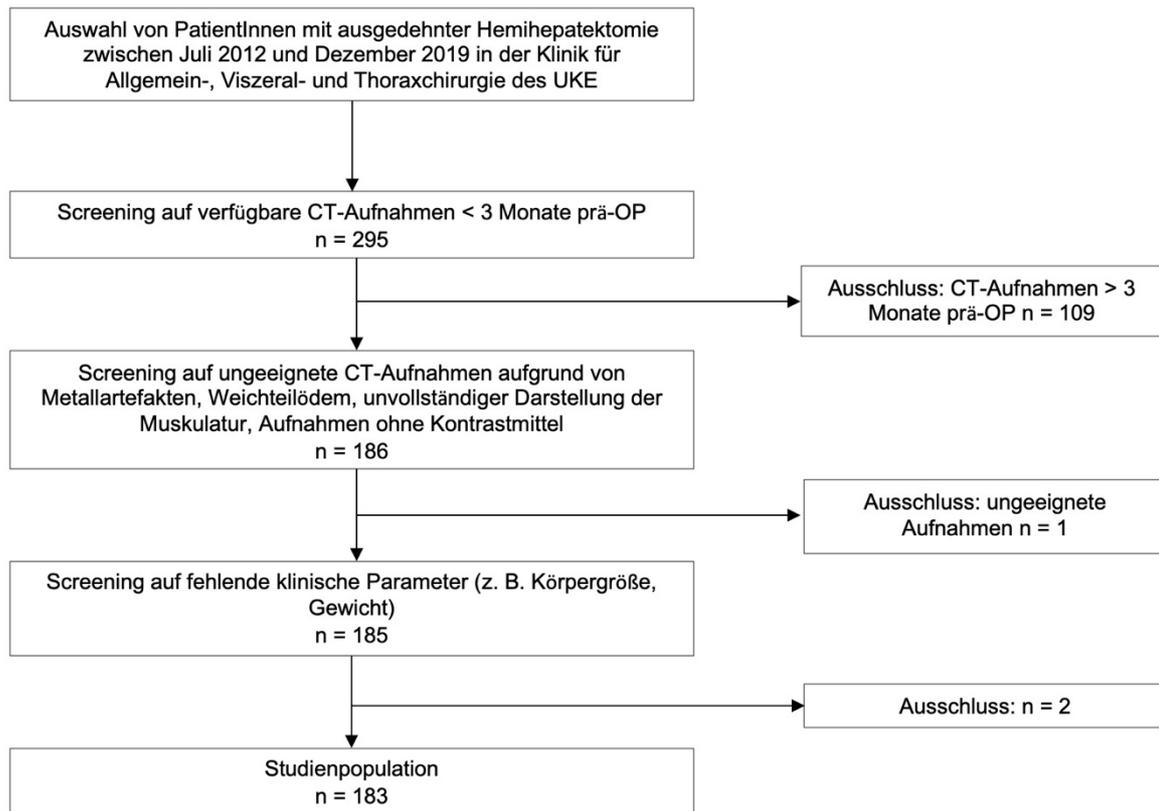


Abbildung 1 Flussdiagramm der Patientenselektion in Kohorte 1

CT: Computertomographie; OP: Operation; UKE: Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

2.2.2 Kohorte 2

In der zweiten Analyse wurden PatientInnen mit abdomineller Operation bei kolorektalem Karzinom untersucht.

Es wurden folgende Einschlusskriterien definiert:

- Resektion bei kolorektalem Karzinom zwischen Januar 2016 und Dezember 2020 in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
- Vorliegen verfügbarer CT-Aufnahmen innerhalb von maximal drei Monaten vor der Operation

Von der Analyse ausgeschlossen wurden erstens CT-Aufnahmen mit offenem Abdomen, die die Beurteilung des Skelettmuskelbereichs behindern würden. Zweitens erfolgte der Ausschluss von CT-Aufnahmen mit Artefakten beispielsweise aufgrund von Osteosynthesematerial oder Aufnahmen mit Weichteilödem, die die MRA-

Messungen beeinflussen könnten. Drittens wurden CT-Aufnahmen ohne Kontrastmittel ausgeschlossen, da die MRA-Messungen zwischen nativen und kontrastmittelgestützten Aufnahmen unterschiedlich sind, wie in Kapitel 2.2.1 (S. 7–8) erläutert wurde (Rollins et al., 2017). Es wurde erneut auf fehlende klinische Angaben wie Körpergröße und Gewicht in den Patientendaten gescreent.

Nach Anwendung aller Ein- und Ausschlusskriterien wurden bei initial n = 300 PatientInnen n = 207 geeignete PatientInnen identifiziert (siehe Abbildung 2, S. 10).

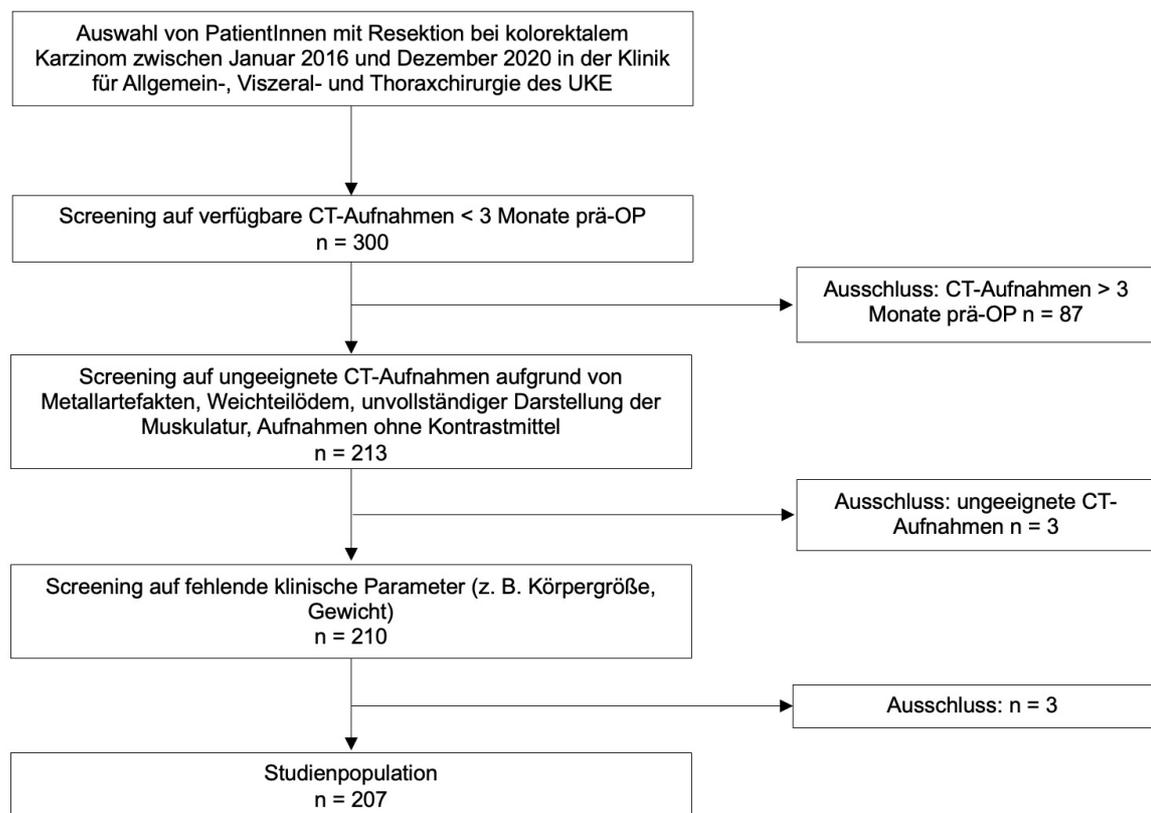


Abbildung 2 Flussdiagramm der Patientenselektion in Kohorte 2

CT: Computertomographie; OP: Operation; UKE: Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

2.2.3 Kohorte 3

In der dritten Kohorte wurden IntensivpatientInnen untersucht, die auf das „severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2“ (SARS-CoV-2) positiv getestet wurden. Die Auswahl dieser Patientengruppe zur Evaluation der vierten Forschungshypothese erfolgte, da „coronavirus disease 2019“ (COVID-19)-PatientInnen nebst

Röntgen-Thorax-Aufnahmen je nach Ausprägung des Schweregrades der Erkrankung auch CT-Thorax-Aufnahmen erhalten, die den Muskelstatus auf Höhe von LWK 3 zur Diagnostik einer Sarkopenie allerdings nicht erfassen. Um den Zusammenhang zwischen dem Muskelstatus auf Höhe von BWK 12, der auf CT-Thorax-Aufnahmen abgebildet ist, und LWK 3 zu untersuchen, eignen sich jedoch COVID-19-IntensivpatientInnen, die sowohl Thorax- als auch Abdomen-CT-Aufnahmen erhalten. Das Ziel war entsprechend, basierend auf der Kohorte mit CT-Thorax-Abdomen-Aufnahmen, Erkenntnisse zur Kalkulation abdomineller CT-Werte der Sarkopenie für zukünftige COVID-19-PatientInnen zu gewinnen, die nur CT-Thorax-Aufnahmen erhalten.

Es wurden folgende Einschlusskriterien festgelegt:

- Ein Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion positiver Test auf SARS-CoV-2 zwischen dem 1. Mai und 6. Dezember 2020 im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
- IntensivpatientInnen, um ein homogenes Kollektiv hinsichtlich des Schweregrades der Erkrankung abzubilden
- Vorliegen von CT-Aufnahmen von Thorax und Abdomen

Als Ausschlusskriterien wurden erstens CT-Aufnahmen mit offenem oder unvollständigem Abdomen, wodurch die Beurteilung des Skelettmuskelbereichs behindert werden würde, festgelegt. Zweitens wurden CT-Aufnahmen mit Artefakten im Skelettmuskelbereich beispielsweise aufgrund von Osteosynthesematerial oder Weichteilödem festgelegt, da sie die MRA-Messungen beeinflussen könnten. Als weiteres Kriterium wurden CT-Aufnahmen ohne Kontrastmittel ausgeschlossen, da die MRA-Messungen zwischen nativen und kontrastmittelgestützten CT-Aufnahmen unterschiedlich sind (Rollins et al., 2017). In dieser Kohorte wurden PatientInnen mit fehlenden klinischen Parametern wie der Körpergröße oder das Gewicht nicht ausgeschlossen, da eine Untersuchung der Beziehung von Muskelparametern zwischen BWK 12 und LWK 3 dennoch möglich ist. Die Überlebensanalyse erfolgte nur für PatientInnen, deren klinische Parameter vollständig waren.

Falls mehrere CT-Aufnahmen im Laufe des Krankenhausaufenthaltes aufgenommen wurden, wurde die erste berücksichtigt. Nach Anwendung aller Ein- und

Ausschlusskriterien wurden bei insgesamt n = 54 IntensivpatientInnen n = 46 geeignete PatientInnen identifiziert (siehe Abbildung 3, S. 12).

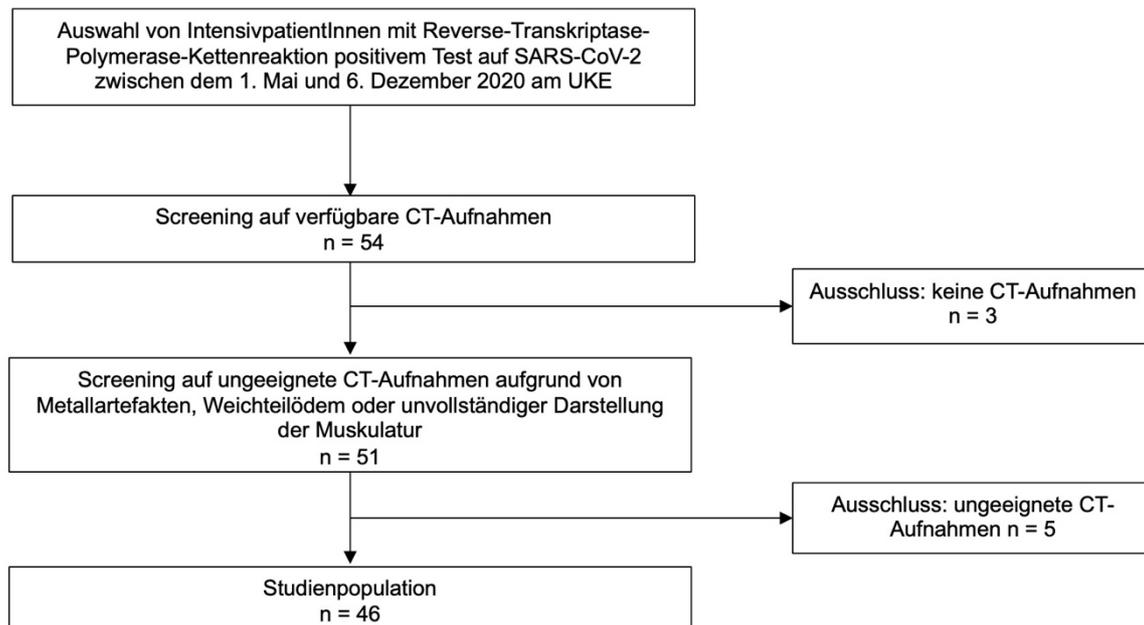


Abbildung 3 Flussdiagramm der Patientenselektion in Kohorte 3

CT: Computertomographie; UKE: Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf; SARS-CoV-2: „severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2“

2.3 Klinische Datenerhebung

Für jede Kohorte erfolgte die Patientenselektion aus den Patientenakten des Krankenhausinformationssystems Soarian (Oracle Cerner Corporation, Austin, TX, USA). Aus sämtlichen verfügbaren Quellen wie Anästhesieprotokollen, Operationsprotokollen, Tumorboard-Berichten und Entlassungsbriefen wurden die im Folgenden je Kohorte im Detail aufgeführten klinischen Parameter erhoben. Kohortenübergreifend wurden als deskriptive Parameter für die jeweils eingeschlossenen PatientInnen Geburtsdatum; Alter; Geschlecht; CT-Datum; CT-Kontrastmittelphase, CT-Aufnahme mit Vermerk bei Vorliegen von Weichteilödem, Metallartefakten, partiell abgebildeter Muskulatur; Körpergröße (cm); Gewicht (kg); BMI (kg/m²); Datum der letzten Nachsorge und Todesdatum erhoben.

2.3.1 Kohorte 1

Als weitere Parameter wurden in Kohorte 1 die Diagnose der Grunderkrankung, die eine Hemihepatektomie erforderte; die Malignität (ja/nein) des Lebergewebes; das Operationsdatum; die Lebergewebequalität (normal/nach Chemotherapie/Fibrose/Zirrhose/Steatose > 20 %); das Vorliegen eines Diabetes mellitus; das Operationsverfahren; Reoperationen der Leber sowie das Vorliegen von Komplikationen wie Leberversagen, Galleleckage, Infektion, Aszites und Blutung erhoben. Der Schweregrad der Komplikationen wurde zudem mittels der Clavien-Dindo-Klassifikation erhoben, die die Komplikationen anhand der erforderlichen Therapieformen in die Grade I-V einteilt (siehe Tabelle 1, S. 13) (Dindo et al., 2004).

Tabelle 1 Clavien-Dindo-Klassifikation

Grad	Definition
I	Jede Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf ohne die Notwendigkeit einer pharmakologischen Therapie oder chirurgischen, endoskopischen oder radiologischen Intervention Erlaubte Therapien umfassen Medikamente wie Antiemetika, Antipyretika, Analgetika, Diuretika, Elektrolyte sowie Physiotherapie. Inkludiert sind zudem die Eröffnung von Wundinfektionen am Krankenbett
II	Notwendigkeit anderweitiger als unter Grad I beschriebener pharmakologischer Therapie sowie parenterale Ernährung und Bluttransfusionen
III	Notwendigkeit von chirurgischer, endoskopischer oder radiologischer Intervention
IIIa	Intervention ohne Allgemeinanästhesie
IIIb	Intervention unter Allgemeinanästhesie
IV	Auftreten von lebensbedrohlichen Komplikationen, die einer intensivmedizinischen Therapie bedürfen, einschließlich Komplikationen des zentralen Nervensystems
IVa	Dysfunktion eines Organs (einschließlich Dialyse)
IVb	Dysfunktion mehrerer Organe
V	Tod
Suffix „d“	Wird angefügt, wenn der/die PatientIn zum Zeitpunkt der Entlassung an einer Komplikation leidet („d“ für „Disability“)

Übersetzt aus Dindo et al., 2004

2.3.2 Kohorte 2

In Kohorte 2, bestehend aus PatientInnen mit kolorektalem Karzinom, wurden folgende weitere Parameter erhoben: Operationsdatum; Datum der Krankenhausentlassung; Tumorlokalisation (Kolon/Rektum); Operationsart; Dringlichkeit der Operation; neoadjuvante Chemotherapie; neoadjuvante Radiotherapie inklusive Dosisbeschreibung; definitive Radiochemotherapie; cT-Stadium der TNM-Klassifikation; Gewichtsverlust; Vorerkrankungen wie beispielsweise Herzinsuffizienz, koronare Herzerkrankung, Myokardinfarkt, periphere arterielle Verschlusskrankheit, zerebrovaskuläre Erkrankung, transiente ischämische Attacke, Demenz, chronisch-obstruktive Lungenerkrankung mit GOLD-Klassifikation, Raucherstatus, Leberversagen mit Child-Pugh-Status, Alkoholabusus, Diabetes mellitus, Hemiplegie, chronische Nierenerkrankung mit Schweregrad, Kollagenosen, Ulkusleiden, Tumorerkrankung, Leukämie, Lymphom und Weitere; medikamentöse Therapien wie z.B. Immunsuppressiva, Kortikosteroide, Antikoagulation; vorausgegangene abdominale und thorakale Operationen.

Vor der Operation wurde der Charlson-Komorbiditätsindex (Charlson Comorbidity Index = CCI) erfasst (siehe Tabelle 2, S. 14–15). In diesem Index werden verschiedenen Erkrankungen Gewichtungen in Punkten zugeordnet und für jeden Patienten bzw. jede Patientin als Index zusammengezählt, der das Mortalitätsrisiko beschreibt. (Charlson et al., 1987) Die allgemeinen postoperativen Komplikationen wurden, wie in Kapitel 2.3.1 (S. 13) beschrieben, entsprechend der Clavien-Dindo-Klassifikation erfasst (siehe Tabelle 1, S. 13).

Tabelle 2 Charlson-Komorbiditätsindex

Erkrankung	Gewichtung (in Punkten) bei Vorliegen der Erkrankung
Myokardinfarkt	1
Herzinsuffizienz	1
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	1
Zerebrovaskuläre Erkrankung	1
Demenz	1
Chronische Lungenerkrankung	1
Kollagenose	1

Ulkusleiden	1
Leichte Lebererkrankung	1
Diabetes mellitus	1
Hemiplegie	2
Moderate bis schwere Nierenerkrankung	2
Diabetes mellitus mit Endorganschäden	2
Tumorerkrankung	2
Leukämie	2
Lymphom	2
Mittelschwere oder schwere Lebererkrankung	3
Metastasierender solider Tumor	6
AIDS	6

Übersetzt aus Charlson et al., 1987

2.3.3 Kohorte 3

In Kohorte 3 wurden SARS-CoV-2-positive IntensivpatientInnen untersucht und folgende zusätzliche Parameter erhoben: Notwendigkeit einer invasiven Beatmung, Maskenbeatmung oder Sauerstoffbrille mit Angabe der maximalen Sauerstoffgabe (L/min); Medikamente wie z.B. Antibiotika und Kortikosteroide; Raucherstatus; aktuelle Diagnose (laut Entlassungsbrief); Vorerkrankungen wie z.B. koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, maligne Vorerkrankungen, chronische Nierenerkrankungen (z.B. chronische Niereninsuffizienz, Nierentransplantation), Lungenerkrankungen (z.B. chronische obstruktive Lungenerkrankung, Asthma bronchiale), Anämie und Hypothyreose; die Daten der Krankenhausaufnahme und -entlassung; die Liegezeit auf Intensivstation.

2.4 Standardisierte CT-Messungen von Muskelmasse und Muskeldichte

Für alle PatientInnen wurden axiale CT-Schnittbilder mit einer Schichtdicke von 5 mm in der portalvenösen Phase auf mittlerer Höhe von LWK 3 ausgewählt, auf denen beide Querfortsätze in maximal möglicher Symmetrie dargestellt waren. Diese transversalen CT-Aufnahmen wurden aus dem Bildarchivierungs- und Kommunikationssystem (Picture Archiving and Communication System = PACS)

exportiert und in einem „digital imaging and communications in medicine“ (DICOM)-Format anonymisiert gespeichert.

Die weitere Verarbeitung erfolgte in der Open-Source-Software ImageJ (National Institutes of Health and the Laboratory for Optical and Computational Instrumentation, Bethesda, MD, USA) anhand der Messmethodik von Gomez-Perez et al. (Gomez-Perez et al., 2016). Dafür wurden Messregionen (Region of Interest = ROI) (siehe Abbildung 4, S. 17) im Modus „polygon selection“ in ImageJ entlang der gesamten äußeren abdominellen Muskelkontur ROI 1 (siehe Abbildung 4 a, S. 17), der gesamten inneren Muskelkontur ROI 2 (siehe Abbildung 4 b, S. 17), entlang der Umrisse von LWK 3 ROI 3 (siehe Abbildung 4 c, S. 17) und um den gesamten abdominellen Muskelring ROI 4 (siehe Abbildung 4 d, S. 17) definiert und mit Hilfe der Funktion „fit spline“ den jeweiligen Umrissen exakt angepasst. Es wurde der in der Literatur empfohlene muskelspezifische Grenzwert von -29 bis +150 HU angewandt (Gomez-Perez et al., 2016, Poltronieri et al., 2020), um rein fetthaltige Voxel innerhalb der Muskelfaszie auszuschließen (siehe Abbildung 4 e, S. 17). Die Software ImageJ gibt die Fläche (cm²), den mittleren Dichtewert (HU) und den Umfang (cm) der definierten ROIs an. Um die SMA (cm²) nach Gomez-Perez et. al. zu berechnen wurden vom Messwert der ROI 1 die Messwerte von ROI 2 und ROI 3 subtrahiert (Gomez-Perez et al., 2016). Der SMI (cm²/m²) wurde auf Grundlage der SMA nach Normalisierung für die Körpergröße entsprechend folgender Formel berechnet:

$$\text{SMI (cm}^2/\text{m}^2) = \frac{\text{SMA (cm}^2)}{\text{Körpergröße (m)}^2}$$

(Baumgartner et al., 1998)

Die MRA ergab sich aus den mittleren Grauwerten der ROI 4 nach Anwendung des muskelspezifischen Grenzwertes von -29 bis +150 HU (siehe Abbildung 4 f, S. 17). Alle gemessenen Werte wurden für die weitere Auswertung in einer Excel-Tabelle zusammengetragen.

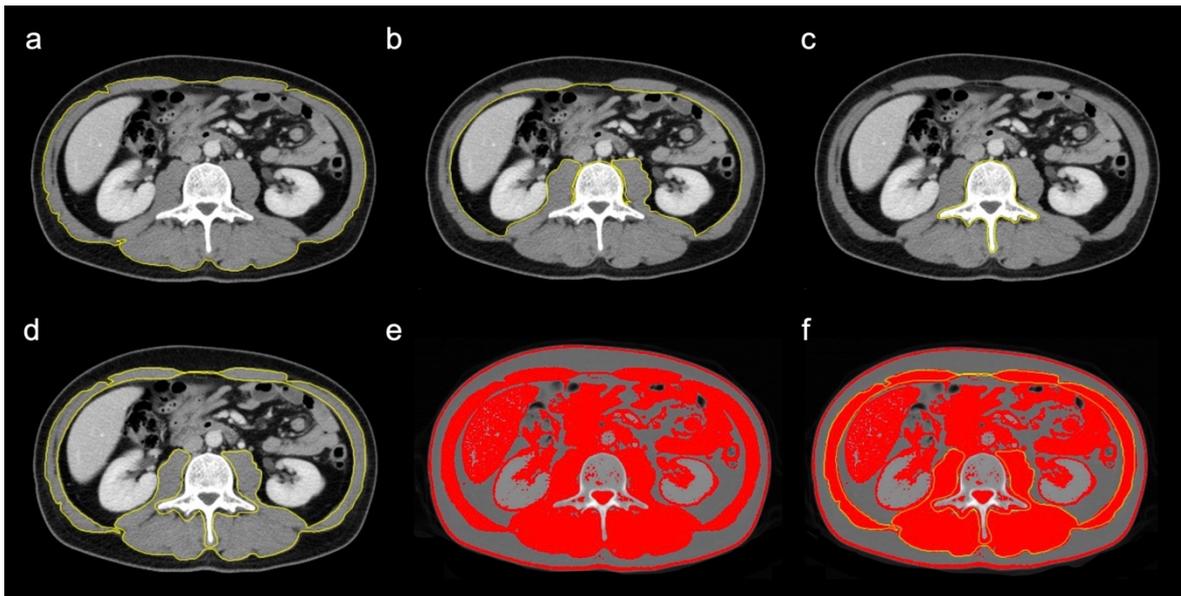


Abbildung 4 Bestimmung der CT-Biomarker SMA, SMI und MRA in computertomographischen Aufnahmen auf Höhe von Lendenwirbelkörper 3

Die Markierungen mit gelber Linie zeigen in (a) den äußeren Muskelperimeter (ROI 1), in (b) den inneren Muskelperimeter (ROI 2), in (c) den Wirbelkörperperimeter (ROI 3) und in (d) den gesamten abdominellen Muskelring (ROI 4). Die Markierungen mit roter Fläche in (e) und (f) zeigen die Anwendung des muskelspezifischen Grenzwertes (-29 bis +150 HU). In (f) ist mit gelber Linie zusätzlich der gesamte Muskelring (ROI 4) markiert.

Die SMA (cm^2) ergibt sich, indem von der Muskelfläche in (a) die Muskelflächen in (b) und (c) subtrahiert werden. Zur Berechnung des SMI (cm^2/m^2) wird die SMA durch die Körpergröße zum Quadrat dividiert. Die MRA (HU) wird in (f) durch Markierung der gesamten abdominellen Muskulatur unter Anwendung des muskelspezifischen Grenzwertes von -29 bis +150 HU bestimmt.

CT: Computertomographie; HU: Hounsfield Units, englisch für Hounsfield-Einheiten; MRA: Muscle Radiodensity Attenuation = Muskeldichte; ROI: Region of Interest = Messregion; SMA: Skeletal Muscle Area, englisch für Skelettmuskelfläche; SMI: Skelettmuskelindex

2.5 Auswahl der untersuchten Muskelbereiche

Es wurde die gesamte abdominelle Muskulatur ausgewählt, um repräsentative Messergebnisse zu erhalten (Rollins et al., 2020). So kann ungleichmäßige Belastung z.B. bei Vorliegen einer Spondylodese zur Hypertrophie oder Atrophie einzelner Muskelkompartimente wie der Psoas-Muskulatur und somit zu pathologisch hohen oder niedrigen Messergebnissen bei Fokussierung auf eine Muskelgruppe führen. In einer Untersuchung von Rutten et al. bei PatientInnen mit Ovarialkarzinom wurde

eine schlechte Korrelation zwischen der Fläche der beiden Psoas-Muskeln und der gesamten abdominellen Muskelfläche gezeigt (Rutten et al., 2017). Die Gesamtkörpermuskulatur, die mittels des SMI abgeleitet wird, oder der muskuläre Fettanteil, der mittels MRA bestimmt wird, könnten entsprechend über- oder unterschätzt werden. Hieraus folgend wird die Vermessung der gesamten abdominellen Muskulatur auf Höhe von LWK 3, wie in den vorliegenden Arbeiten durchgeführt, empfohlen (Poltronieri et al., 2020) (Baracos, 2017).

2.6 Klassifikation der PatientInnen als sarkopen anhand von Cut-off-Werten

Die PatientInnen in allen Kohorten wurden anhand des SMI und der MRA sowie der in der Literatur am häufigsten verwendeten geschlechtsspezifischen Cut-off-Werte für den SMI in onkologischen Kollektiven von Prado et al. (SMI Männer $\leq 52,4 \text{ cm}^2/\text{m}^2$; SMI Frauen $\leq 38,5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$) (Prado et al., 2008) und Martin et al. als sarkopen klassifiziert. Letzterer berücksichtigt für Männer zusätzlich den BMI (BMI $< 25 \text{ kg}/\text{m}^2$: SMI $< 43 \text{ cm}^2/\text{m}^2$; BMI $\geq 25 \text{ kg}/\text{m}^2$: SMI $< 53 \text{ cm}^2/\text{m}^2$; Frauen BMI-unabhängig: $< 41 \text{ cm}^2/\text{m}^2$) (Martin et al., 2013). Zudem wurden Referenzwerte von van der Werf et al. für den SMI und die MRA verwendet (van der Werf et al., 2018b). Diese sind anhand einer gesunden Population definiert worden, bieten jedoch Perzentilen in Abhängigkeit von Geschlecht, BMI (zwischen 17 und $35 \text{ kg}/\text{m}^2$) und Alter (zwischen 20 und 79 Jahren), sodass womöglich eine spezifischere Einordnung von PatientInnen als sarkopen möglich ist (van der Werf et al., 2018b). Als Cut-off zur Detektion einer Sarkopenie wurde, wie empfohlen, die geschlechts-, alters-, und BMI-spezifische fünfte Perzentile verwendet (van der Werf et al., 2018b).

2.7 Messungen zur Prädiktion abdomineller CT-Biomarker durch thorakale CT-Aufnahmen

Für die Messung der thorakalen Muskelparameter zur Prädiktion der abdominellen Parameter wurde neben der axialen CT-Schicht auf mittlerer Höhe von LWK 3 auch eine axiale Schicht auf Höhe von BWK 12, ebenfalls mit gleichmäßiger Darstellung der Processus transversi und einer Schichtdicke von 5 mm in portalvenöser Phase

aus dem PACS exportiert und in der Open-Source-Software ImageJ weiterverarbeitet.

Auf Höhe von LWK 3 wurden analog dem Kapitel 2.4 (S. 15–16) die ROIs 1 bis 4 definiert, um die SMA, den SMI und die MRA zu bestimmen.

Auf Höhe von BWK 12 wurden ROIs entlang des Taillenumfangs (ROI 5) und des Umfangs der posterioren paraspinalen Muskulatur (ROI 6) festgelegt (siehe Abbildungen 5 a und 5 b, S. 19). Da die Rippen die Bestimmung der interkostalen Muskelfläche und damit die CT-Biomarker verfälschen könnten, wurden die SMA (siehe Abbildung 5 b, S. 19) und MRA (siehe Abbildung 5 c, S. 19) auf Höhe von BWK 12 nur für die posteriore paraspinale Muskulatur beidseits bestimmt.

Da es sich bei COVID-19-PatientInnen um eine neue Entität handelte, zu der zum Zeitpunkt der Untersuchung nur wenig Informationen vorhanden waren, wurden überdies die wenigen bereits vorhandenen Arbeiten zum Thema berücksichtigt. So hatten Kottlors et al. die thorakale Fett-zu-Muskel-Ratio (Fat-to-muscle Ratio = FMR) als möglicherweise relevanten prädikativen Parameter vorgeschlagen (Kottlors et al., 2020). Sie wird durch folgende Formel berechnet:

$$\text{FMR} = \frac{\text{Taillenumfang Höhe BWK 12 (mm)}}{(\text{Umfang posteriore paraspinale Muskulatur Höhe BWK 12 rechts (mm) + links (mm)})/2}$$

(Kottlors et al., 2020)



Abbildung 5 Bestimmung der CT-Biomarker SMA, MRA und FMR in computertomographischen Aufnahmen auf Höhe von Brustwirbelkörper 12

Die Markierungen mit gelber Linie zeigen in (a) den Taillenumfang (ROI 5) und in (b) und (c) den Perimeter um die posteriore paraspinale Muskulatur (ROI 6). Die Markierung der roten Fläche in (c) zeigt die Anwendung des muskelspezifischen Grenzwertes von -29 bis +150 HU.

Die SMA (cm²) wird aus der Addition der linken und rechten paraspinalen Muskel­flächen in (b) berechnet. Zur Bestimmung der MRA (HU) wird unter Anwendung des muskelspezifischen Grenzwertes in (c) zunächst der Wert der linken und rechten paraspinalen Muskelfläche einzeln bestimmt. Die beiden Werte werden addiert und durch Zwei dividiert, um einen Durchschnittswert zu bilden. Die FMR berechnet sich aus dem Quotienten vom Taillenumfang in (a) und dem Durchschnittswert aus den Umfängen der paraspinalen Muskulatur rechts plus links in (b).

CT: Computertomographie; FMR: Fat-to-muscle ratio, englisch für Fett-zu-Muskel-Ratio; HU: Hounsfield Units, englisch für Hounsfield-Einheiten; MRA: Muscle Radiodensity Attenuation = Muskeldichte; ROI: Region of Interest = Messregion; SMA: Skeletal Muscle Area, englisch für Skelettmuskelfläche

2.8 Statistische Auswertung

Die Analysen für sämtliche Kohorten wurden mit IBM SPSS Statistics (Version 29.0.2.0, Armonk, NY, USA) durchgeführt.

2.8.1 Deskriptive Statistik

Für deskriptive Analysen wurden normalverteilte kontinuierliche Variablen als Mittelwert und Standardabweichung (SD) angegeben, nicht normalverteilte als Median mit Interquartilabstand. Kategorische Variablen wurden als absolute Zahlen und Prozentsatz angegeben. Die Verteilung (Normalverteilung versus Nicht-Normalverteilung) wurde anhand von Histogrammen untersucht.

Da es sich um retrospektive, explorative Studiendesigns handelt, sind die p-Werte als deskriptive Parameter zu verstehen. Es erfolgte keine Korrektur für multiple Testungen.

2.8.2 Regressionsanalysen

2.8.2.1 Prädiktiver Wert der Muskelparameter hinsichtlich postoperativer Komplikationen

2.8.2.1.1 Kohorte 1

Um die Auswirkungen der cut-off-basierten Sarkopenie-Diagnostik im Vergleich zur Nutzung der originären metrischen MRA- und SMI-Werte auf die postoperativen Komplikationen zu untersuchen, wurden multiple Regressionsanalysen (englisch

multivariable regression analyses) verwendet. Für kontinuierliche Endpunkte wie die Komplikationen nach der Clavien-Dindo-Klassifikation wurden multiple lineare Regressionen verwendet. Die Regressionsanalysen wurden für Alter, BMI, Geschlecht, Malignität (ja/nein), Qualität des Lebergewebes (normal/erkrankt), Operationsart (Hemihepatektomie/erweiterter Hemihepatektomie) und Operationszeit adjustiert.

Da die Sarkopenie-Klassifikationen von Prado et al., Martin et al. und van der Werf et al. bereits das Geschlecht einschließen und die Perzentile von van der Werf et al. geschlechts-, alters- und BMI-spezifisch ist, wurde die Analyse dieser Prädiktoren für die Faktoren Geschlecht, Alter bzw. BMI nicht zusätzlich adjustiert.

2.8.2.1.2 Kohorte 2

Um in Kohorte 2 den prädiktiven Wert der metrischen MRA- und SMI-Werte bzw. der Sarkopenie gemäß der verwendeten Cut-off-Werte auf die Komplikationen nach der Clavien-Dindo-Klassifikation zu untersuchen, wurden wie auch in Kohorte 1 multiple lineare Regressionen durchgeführt. Die Analysen wurden für Alter, Geschlecht, BMI, neoadjuvante Therapie, CCI, Art des operativen Zugangs (minimal-invasiv/offen-chirurgisch) und das Union for International Cancer Control (UICC) Tumorstadium (kategorisiert als Stadium 0, I und II versus III und IV) adjustiert. Wie bereits in Kapitel 2.8.2.1.1 (S. 20–21) genauer erläutert wurde, wurde in den Auswertungen der Sarkopenie-Klassifikationen von Prado et al., Martin et al. und van der Werf et al., für die bereits enthaltenen Faktoren Geschlecht, Alter bzw. BMI nicht zusätzlich adjustiert.

Da die PatientInnen in Kohorte 3 nicht operiert wurden, erfolgte für diese entsprechend keine Auswertung des prädiktiven Nutzens des SMI oder der MRA als CT-Biomarker hinsichtlich postoperativer Komplikationen.

2.8.2.2 *Prädiktiver Wert der Muskelparameter für das Überleben*

2.8.2.2.1 Kohorte 1

Der Zusammenhang binärer Endpunkte wie der 90-Tage-Mortalität und der CT-Muskelparameter wurden mithilfe logistischer Regressionsanalyse berechnet. Für

die Analyse des Gesamtüberlebens wurden Cox-Regressionen und Kaplan-Meier-Kurven verwendet. In der Analyse wurde die Zeit ab der Operation bis zum Tod oder bis zum letzten Nachsorgetermin betrachtet je nachdem, was zuerst eintrat. Falls beides nicht erfasst wurde, erfolgte eine Zensur zum Zeitpunkt des letzten Kontaktes mit spätester Zensur am 28.05.2020. Die abhängige Variable war die Überlebenszeit (in Tagen), die unabhängigen Variablen die jeweiligen Muskelparameter SMI und MRA und die Ergebnisse der Sarkopenie-Klassifikationen nach Prado et al., Martin et al. und van der Werf et al. Wie für die Komplikationsanalyse beschrieben, wurden auch die Modelle der Überlebenszeit für folgende Faktoren adjustiert: Alter, BMI, Geschlecht, Malignität (ja/nein), Qualität des Lebergewebes (normal/erkrankt), Operationsart (Hemihepatektomie/erweiterter Hemihepatektomie) und Operationszeit. In der Überlebenszeitanalyse der ersten 90 Tage wurde nicht für „Malignität“ adjustiert, da keiner der PatientInnen mit Hemihepatektomie ohne maligne Tumorerkrankung innerhalb der ersten 90 Tage verstorben ist.

Da die Sarkopenie-Klassifikationen von Prado et al. und Martin et al. bereits das Geschlecht einschließen und die Perzentile von van der Werf et al. geschlechts-, alters- und BMI-spezifisch ist, wurden die Überlebensanalyse für diese Faktoren nicht zusätzlich adjustiert.

2.8.2.2.2 Kohorte 2

Auch in Kohorte 2 wurden für die Analyse hinsichtlich des Zusammenhangs der Muskelparameter und der 90-Tage-Mortalität binäre logistische Regressionen verwendet und für die Analyse des Gesamtüberlebens Cox-Regressionen und Kaplan-Meier-Kurven. In den Analysen wurde die Zeit ab der Operation bis zum Tod oder bis zum letzten Nachsorgetermin betrachtet je nachdem, was zuerst eintrat. Falls beides nicht erfasst wurde, dann erfolgte eine Zensur zum Zeitpunkt des letzten Kontaktes mit spätester Zensur am 16.01.2022. Die Analysen wurden für Alter, Geschlecht, BMI, neoadjuvante Therapie, CCI, Art des operativen Zugangs (minimal-invasiv/offen-chirurgisch) und das UICC-Tumorstadium (kategorisiert als Stadium 0, I und II versus III und IV) adjustiert. Wieder wurden die Analysen der cut-off-basierten Muskelparameter von Prado et al., Martin et al. und van der Werf et al.,

die bereits Geschlecht, Alter bzw. BMI berücksichtigen, für diese Faktoren nicht erneut adjustiert.

2.8.2.2.3 Kohorte 3

Zur Evaluation des Zusammenhangs der metrischen Muskelparameter bzw. der cut-off-basierten Auswertung zur Notwendigkeit einer invasiven Beatmung wurde eine multiple logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Zur Untersuchung des Einflusses der metrischen CT-Muskelparameter auf die Länge des Krankenhausaufenthalts wurde aufgrund der schiefen Datenverteilung die Spearman-Korrelation genutzt. Der Zusammenhang der Ergebnisse der cut-off-basierten Auswertung zur abhängigen Variable „Länge des Krankenhausaufenthalts“ wurde mithilfe multipler linearer Regression untersucht. Aufgrund der nicht-linearen Verteilung wurde der Logarithmus der Länge des Krankenhausaufenthalts verwendet. Für den Zusammenhang zwischen den metrischen Muskelparametern bzw. der cut-off-basierten Auswertung und dem Gesamtüberleben wurden erneut Cox-Regressionen verwendet. Hierfür wurde die Zeit vom Aufnahmetag bis zum Tod oder zur Krankenhauserlassung mit spätester Zensur am 15.02.2021 genutzt. Die Analysen wurden für Geschlecht, Alter und BMI adjustiert, außer diese Faktoren waren bereits in den Prädiktoren der cut-off-basierten Sarkopenie-Klassifikationen enthalten.

2.8.3 Prädiktion abdomineller mittels thorakaler Parameter

Für die Korrelation jeweils zwischen den normalverteilten Variablen (Taillenumfang, MRA, SMA) auf Höhe von BWK 12 und LWK 3 wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson bestimmt. Zur Bewertung der Übereinstimmung jeweils identischer Variablen (Taillenumfang, MRA, SMA) auf Höhe von BWK 12 und LWK 3 wurden Bland-Altman-Analysen und der Intraklassen-Korrelationskoeffizient (ICC) genutzt. Mithilfe von multiplen linearen Regressionsanalysen wurde die Prädiktion des Taillenumfangs, der MRA und der SMA auf Höhe von LWK 3 durch die jeweiligen Werte auf Höhe von BWK 12 untersucht. Sie wurden ebenfalls genutzt, um die Möglichkeit einer Prädiktion der SMA auf Höhe von LWK 3 durch die FMR auf Höhe von BWK 12 zu erheben.

3. Ergebnisse

3.1 Eignung radiologischer Biomarker der Skelettmuskulatur zur Prädiktion des Krankheitsverlaufs nach Hemihepatektomie

3.1.1 Patientenkollektiv

Das Studienkollektiv von Kohorte 1 bestand aus $n = 183$ PatientInnen, von denen 80 (43,7 %) weiblich und 103 (56,3 %) männlich waren. Das Durchschnittsalter betrug $62,6 \pm 12$ Jahre. Das Minimum lag bei 28 Jahren, das Maximum bei 84 Jahren. Der mittlere BMI betrug $25,1 \pm 4,6$ kg/m² mit einer Spanne zwischen 17,5 kg/m² und 40 kg/m². Es erhielten mit 60,7 % etwas mehr PatientInnen eine erweiterte Hemihepatektomie als eine einfache Hemihepatektomie mit 39,3 %. Die Operation wurde in 91,8 % der Fälle aufgrund einer malignen Ursache durchgeführt und nur in 8,2 % aller Fälle aufgrund einer benignen Ursache. Die mittlere Operationszeit betrug $5,9 \pm 2,1$ Stunden. Hinsichtlich postoperativer Komplikationen litten 67 (36,6 %) PatientInnen an Komplikationen ersten und zweiten Grades gemäß der Clavien-Dindo-Klassifikation, 75 (41,0 %) litten an schweren Komplikationen, definiert durch zumindest erforderliche endoskopische, chirurgische oder radiologische Intervention, entsprechend Grad III bis V nach Clavien-Dindo. Die fünf häufigsten Komplikationen waren Infektion (48,1 %), Aszites (37,7 %), Galleleckage (35,0 %), Leberversagen (21,9 %) und Blutungen (16,4 %). Die maximale Nachbeobachtungszeit betrug 2803 Tage und das mediane Follow-Up 1453 Tage (95 %-KI: 1107 bis 1675). Weitere Charakteristika der Population sind in Tabelle 3 (S. 24–25) dargestellt.

Tabelle 3 Patientencharakteristika Kohorte 1

	Gesamtsumme (n = 183)
	Mittelwert (SD) oder n (%)
Geschlecht	
weiblich	80 (43,7 %)
männlich	103 (56,3 %)
Alter (in Jahren)	62,6 (12,3)
Body-Mass-Index (in kg/m²)	25,1 (4,6)
Diagnose	
Kolorektale Lebermetastasen	51 (27,9 %)

Hepatozelluläres Karzinom	21 (11,5 %)
Intrahepatisches Cholangiokarzinom	28 (15,8 %)
Extrahepatisches Cholangiokarzinom	49 (26,8 %)
Gallenblasenkarzinom	4 (2,2 %)
Andere maligne Erkrankungen	14 (7,7 %)
Andere benigne Erkrankungen	15 (8,2 %)
Operationsverfahren	
Hemihepatektomie	72 (39,3 %)
Erweiterte Hemihepatektomie	111 (60,7 %)
Operationsdauer (in Stunden)	5,9 (2,1) (n = 1 fehlend)
< 5	68 (37,2 %)
5-7	58 (32,2 %)
> 7	56 (30,6 %)
Malignität	
nicht maligne	15 (8,2 %)
maligne	168 (91,8 %)
Lebergewebe	
normal	129 (70,5 %)
erkrankt	54 (29,5 %)
Häufigste Komplikationen	
Infektion	88 (48,1 %)
Aszites	69 (38,3 %) (n = 3 fehlend)
Galleleckage	64 (35,0 %)
Leberversagen	40 (21,9 %)
Blutung	27 (14,8 %)
Clavien-Dindo-Klassifikation	
Keine Komplikationen	41 (22,4 %)
I	7 (3,8 %)
II	60 (32,8 %)
IIIa/IIIb	27 (14,8 %) / 23 (12,6 %)
IVa/IVb	1 (0,5 %) / 2 (1,1 %)
V	22 (12,0 %)

SD: Standard Deviation, englisch für Standardabweichung

3.1.2 Muskelparameter

Der mittlere SMI des Gesamtkollektivs betrug $42,0 \pm 9,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$. Bei den Frauen betrug der mittlere SMI $37,1 \pm 7,2 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ und bei den Männern $45,8 \pm 9,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$. Die mittlere MRA betrug insgesamt $37,4 \pm 9,7 \text{ HU}$. Die mittlere MRA der Frauen betrug $36,6 \pm 10,2 \text{ HU}$ und der Männer $38,0 \pm 9,4 \text{ HU}$. Sowohl die Werte für den SMI (siehe Abbildung 6 a, S. 27) als auch für die MRA (siehe Abbildung 6 b, S. 27) waren normalverteilt.

Nach den Grenzwerten von Prado et al. wurden insgesamt 51 Patientinnen (63,8 % aller Frauen) und 81 Patienten (78,6 % aller Männer) als sarkopen eingestuft (siehe Abbildung 6 c, S. 27). Laut Martin et al. waren 60 Patientinnen (75,0 % aller Frauen) und 66 Patienten (64,1 % aller Männer) sarkopen (siehe Abbildung 6 d, S. 27). In die Analyse der geschlechts-, alters- und BMI-spezifischen fünften Perzentile nach van der Werf et al. konnten $n = 172$ PatientInnen (75 weibliche, 97 männliche) eingeschlossen werden, da der BMI (zwischen 17 und $35 \text{ kg}/\text{m}^2$) und das Alter (zwischen 20 und 79 Jahren) im klassifizierbaren Referenzbereich lagen. Von diesen 172 PatientInnen hatten 14 weibliche (18,7 % der Frauen) und 20 männliche (20,6 % der Männer) einen SMI unterhalb der fünften Perzentile (siehe Abbildung 6 e, S. 27). Bei 4 weiblichen (5,3 % der Frauen) und 9 männlichen (9,3 % der Männer) PatientInnen lagen die MRA-Werte unterhalb der fünften Perzentile (siehe Abbildung 6 f, S. 27). Entsprechend sämtlichen Klassifikationssystemen wurden somit Männer häufiger als Frauen als sarkopen eingestuft. Nach van der Werf et al. werden sowohl deutlich weniger Männer als auch Frauen als sarkopen eingestuft als durch die Cut-off-Werte von Prado et al. und Martin et al.

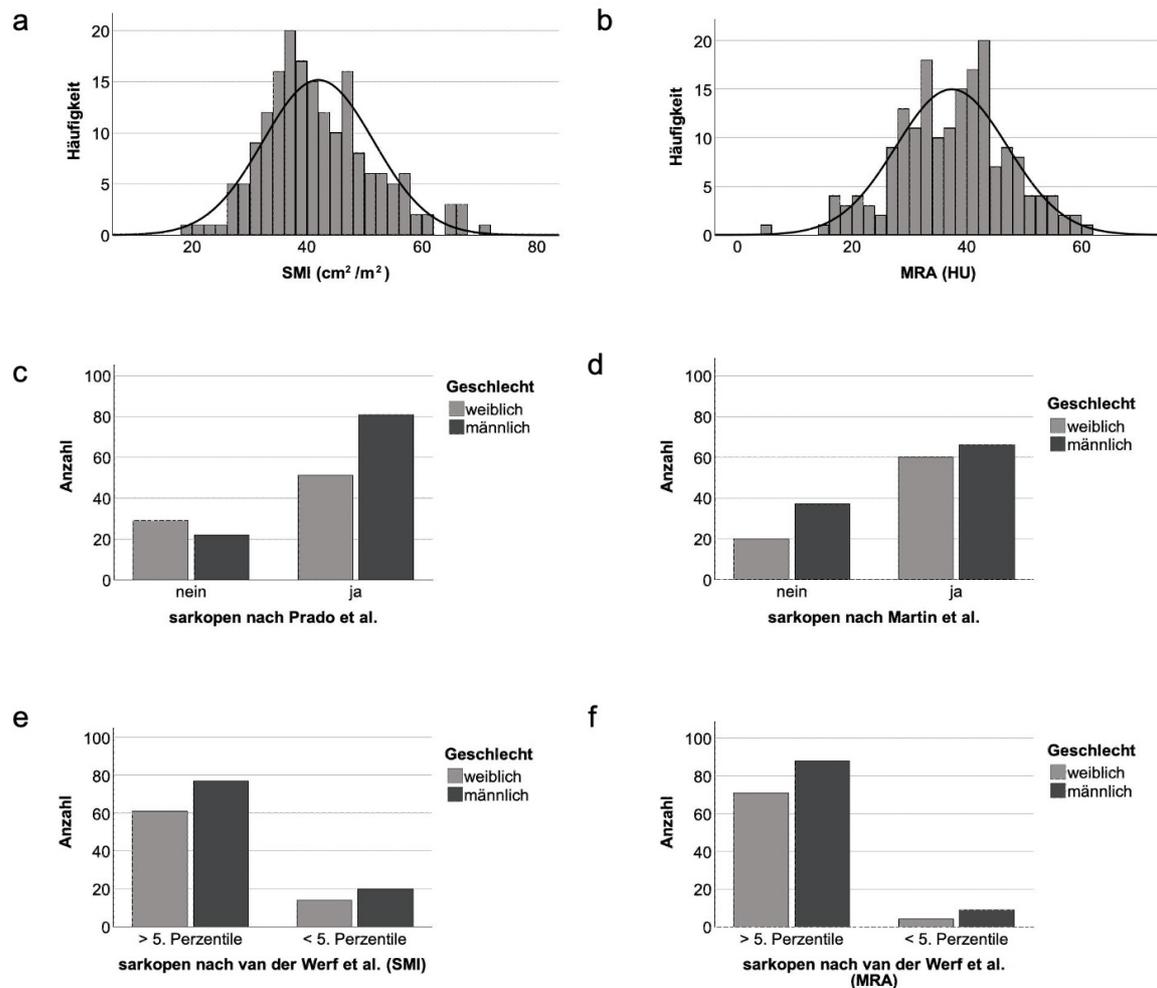


Abbildung 6 Verteilung der metrischen Muskelparameter und cut-off-basierten Sarkopenie-Klassifikation in Kohorte 1

Der (a) SMI (cm^2/m^2) und die (b) MRA (HU) sind im Studienkollektiv normalverteilt. Laut (c) Prado et al. und (d) Martin et al. sind deutlich mehr PatientInnen sarkopen als unter Betrachtung der alters-, geschlechts- und BMI-spezifischen fünften Perzentile für den (e) SMI und die (f) MRA von van der Werf et al.

BMI: Body-Mass-Index; HU: Hounsfield Units, englisch für Hounsfield-Einheiten; MRA: Muscle Radiodensity Attenuation = Muskeldichte; SMI: Skelettmuskelindex

3.1.3 Prädiktiver Wert der Muskelmasse und Muskelqualität hinsichtlich postoperativer Komplikationen

3.1.3.1 Analysen mit metrischen Muskelparametern

Eine erhöhte MRA, als Maß einer Myosteatose und somit Parameter der Muskelqualität, ging mit weniger schweren postoperativen Komplikationen nach Clavien-Dindo einher (-0,59 Punkte bei Erhöhung der MRA um 10 HU (95 %-KI: 0,95 bis

–0,23), $p = 0,002$). Eine Erhöhung des SMI als Parameter für die Muskelmasse zeigte sich jedoch nicht mit weniger schweren Komplikationen nach Clavien-Dindo assoziiert (+0,14 Punkte bei Erhöhung des SMI um 10 Einheiten (95 %-KI: –0,27 bis 0,55), $p = 0,503$).

3.1.3.2 Cut-off-basierte Analysen

Für die cut-off-basierten Einschätzungen einer Sarkopenie nach Prado et al., Martin et al. und van der Werf et al. ergab sich keine plausible prädiktive Relevanz. So zeigten PatientInnen, die nach dem Cut-off für den SMI von Prado et al. (–0,61 Punkte (95 %-KI: –1,36 bis 0,13), $p = 0,106$) und Martin et al. (–0,27 Punkte (95 %-KI: –0,95 bis 0,42), $p = 0,440$) als sarkopen eingestuft wurden, weniger stark ausgeprägte postoperative Komplikationen nach Clavien-Dindo. Für PatientInnen unterhalb der geschlechts-, alters- und BMI-spezifischen fünften Perzentile des SMI nach van der Werf et al. wurde kein relevanter Unterschied in Bezug auf Komplikationen gegenüber von PatientInnen oberhalb der fünften Perzentile festgestellt (+0,07 Punkte (95 %-KI: –0,71 bis 0,86), $p = 0,856$). Auch wenn der Clavien-Dindo-Score bei PatientInnen unterhalb der fünften Perzentile für die MRA um 0,88 Punkte höher war, wurde dies durch ein breites 95 %-KI von –0,31 bis 2,06 ($p = 0,146$) relativiert.

Sämtliche Ergebnisse hinsichtlich der Prädiktion postoperativer Komplikationen nach Clavien-Dindo sowohl für die kontinuierlich-metrischen als auch für die cut-off-basierten Analysen sind in Tabelle 4 (S. 29) dargestellt.

Tabelle 4 Ergebnisse der multiplen linearen Regression hinsichtlich der Prädiktion von Komplikationen nach Clavien-Dindo durch kontinuierlich-metrische Muskelparameter und cut-off-basierte Sarkopenie-Klassifikation sowie den adjustierenden Faktoren in Kohorte 1

	Prädiktoren																	
	SMI-Anstieg (um 10 cm ² /m ²)			MRA-Anstieg (um 10 HU)			Sarkopen nach Prado et al.			Sarkopen nach Martin et al.			SMI < 5. Perzentile nach van der Werf et al.			MRA < 5. Perzentile nach van der Werf et al.		
	Schät- zer	95 %- KI	p-Wert	Schät- zer	95 %- KI	p-Wert	Schät- zer	95 %- KI	p-Wert	Schät- zer	95 %- KI	p-Wert	Schät- zer	95 %- KI	p-Wert	Schät- zer	95 %- KI	p-Wert
Komplikationen nach Clavien-Dindo	0,14	-0,27 – 0,55	0,503	-0,59	-0,95 – 0,23	0,002	-0,61	-1,36 – 0,13	0,106	-0,27	-0,95 – 0,42	0,440	0,07	-0,71 – 0,86	0,856	0,88	-0,31 – 2,06	0,146
Adjustierende Faktoren																		
Malignität	-0,07	-1,19 – 1,06	0,904	-0,25	-1,34 – 0,85	0,658	0,08	-1,03 – 1,19	0,886	0,04	-1,07 – 1,16	0,942	0,09	-1,13 – 1,30	0,888	0,08	-1,12 – 1,28	0,893
Erweiterte Hemihepatektomie	0,97	0,33 – 1,61	0,003	1,05	0,43 – 1,68	0,001	0,90	0,27 – 1,54	0,006	0,93	0,29 – 1,57	0,005	0,84	0,17 – 1,51	0,015	0,90	0,22 – 1,57	0,009
Operationszeit (Stunden)	0,17	0,02 – 0,32	0,027	0,17	0,02 – 0,31	0,026	0,19	0,04 – 0,34	0,012	0,19	0,04 – 0,34	0,016	0,23	0,07 – 0,39	0,006	0,22	0,06 – 0,38	0,006
Lebergewebequalität	-0,04	-0,71 – 0,62	0,894	-0,25	-0,90 – 0,40	0,448	-0,04	-0,69 – 0,62	0,911	-0,04	-0,70 – 0,62	0,900	-0,01	-0,70 – 0,67	0,972	-0,06	-0,75 – 0,62	0,858
Alter (pro 10 Jahre)	0,23	-0,01 – 0,48	0,063	-0,01	-0,28 – 0,27	0,971	0,27	0,02 – 0,52	0,032	0,24	-0,01 – 0,48	0,059						
BMI (pro 10 kg/m ²)	0,23	-0,54 – 1,01	0,554	0,09	-0,58 – 0,76	0,794	0,18	-0,55 – 0,91	0,630	0,34	-0,36 – 1,04	0,337						
Geschlecht	0,36	-0,34 – 1,05	0,311	0,62	0,02 – 1,22	0,044												

BMI: Body-Mass-Index; HU: Hounsfield Units, englisch für Hounsfield-Einheiten; KI: Konfidenzintervall; MRA: Muscle Radiodensity Attenuation = Muskeldichte; SMI: Skelettmuskelindex

3.1.4 Prädiktiver Wert der Muskelmasse und Muskelqualität für das Überleben

3.1.4.1 Analysen mit metrischen Muskelparametern

Ein Anstieg der MRA als Indikator geringerer Myosteatose verringerte die Mortalität in den ersten 90 Tagen (OR: 0,63 (95 %-KI: 0,36 bis 1,12), $p = 0,104$), während PatientInnen mit einem höheren SMI als Zeichen höherer Muskelmasse eine etwas höhere Mortalität in den ersten 90 Tagen aufwiesen (OR: 1,41 (95 %-KI: 0,74 bis 2,74), $p = 0,297$).

Ein Anstieg der MRA war außerdem mit niedrigeren Hazard Ratios (HR) und damit einer höheren Wahrscheinlichkeit für das Gesamtüberleben (HR bei Erhöhung der MRA um 10 HU: 0,75 (95 %-KI: 0,58 bis 0,97), $p = 0,029$) verbunden. Ein Anstieg des SMI erhöhte ebenfalls die Wahrscheinlichkeit für das Gesamtüberleben (HR bei Erhöhung des SMI um $10 \text{ cm}^2/\text{m}^2$: 0,82 (95 %-KI: 0,60 bis 1,11), $p = 0,203$).

Um die Relevanz der Muskelparameter für das Gesamtüberleben übersichtlich darzustellen, wurden die PatientInnen anhand des medianen SMI und der medianen MRA des Kollektivs in jeweils zwei Gruppen eingeteilt und Kaplan-Meier-Kurven erstellt (siehe Abbildung 7, S. 31). Die Zweijahresüberlebensrate von PatientInnen mit einem SMI oberhalb des Medians lag bei 67,9 % (95 %-KI: 58,4 % bis 78,9 %) gegenüber nur 54,7 % (95 %-KI: 44,9 % bis 66,7 %) in PatientInnen mit einem SMI unterhalb des Medians. Für die MRA lag die Zweijahresüberlebensrate bei PatientInnen oberhalb des Medians bei 66,4 % (95 %-KI: 56,6 % bis 77,9 %) und unterhalb des Medians bei 55,4 % (95 %-KI: 45,4 % bis 67,5 %). Aufgrund der sich überschneidenden Konfidenzintervalle beider Gruppen zeigt sich jedoch, dass kein signifikanter Unterschied in der unbereinigten Überlebensanalyse vorliegt.

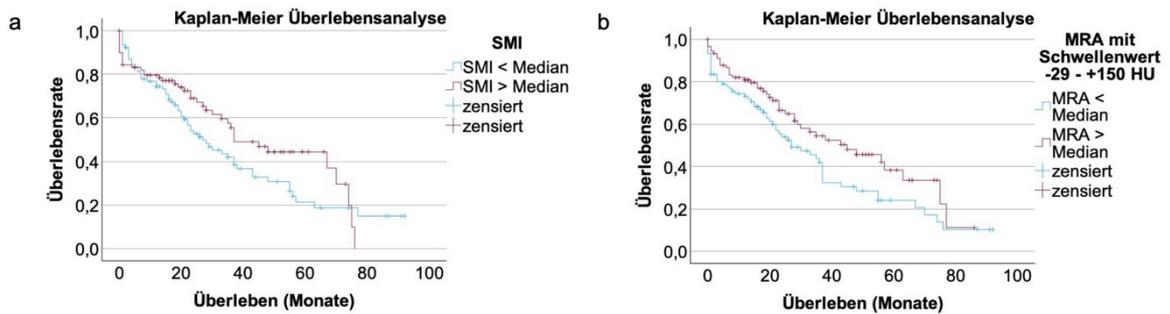


Abbildung 7 Kaplan-Meier-Kurven in Kohorte 1

Dargestellt ist das Gesamtüberleben für PatientInnen ober- bzw. unterhalb des Medians des Kollektivs für den (a) SMI (cm^2/m^2) bzw. die (b) MRA (HU).

HU: Hounsfield Units, englisch für Hounsfield-Einheiten; MRA: Muscle Radiodensity Attenuation = Muskeldichte; SMI: Skelettmuskelindex

3.1.4.2 Cut-off-basierte Analysen

In der Auswertung nach cut-off-basierter Sarkopenie-Klassifikation zeigte sich für PatientInnen unterhalb der fünften Perzentile der MRA nach van der Werf et al. eine höhere Wahrscheinlichkeit innerhalb der ersten 90 Tage zu versterben (OR: 1,52 (95 %-KI: 0,22 bis 6,60), $p = 0,615$) und eine signifikant erhöhte Gesamtmortalität (HR: 2,32 (95 %-KI: 1,18 bis 4,54), $p = 0,015$).

Für PatientInnen unterhalb der fünften Perzentile des SMI nach van der Werf et al. war die Wahrscheinlichkeit für das Gesamtüberleben verringert bei jedoch weit gestreutem und somit nicht signifikantem Konfidenzintervall (HR: 1,10 (95 %-KI: 0,67 bis 1,79), $p = 0,712$). Dies zeigte sich gleichermaßen für PatientInnen, die mithilfe des Cut-offs für den SMI von Martin et al. (HR: 1,19 (95 %-KI: 0,72 bis 1,97), $p = 0,492$) und Prado et al. (HR: 0,9 (95 %-KI: 0,50 bis 1,60), $p = 0,710$) als sarkopen klassifiziert wurden. Die Analyse der 90-Tage-Mortalität zeigte weder für die Cut-off-Werte für den SMI nach Martin et al. (OR: 0,67 (95 %-KI: 0,24 bis 1,91), $p = 0,435$) noch nach Prado et al. (OR: 0,63 (95 %-KI: 0,21 bis 2,03), $p = 0,425$) und van der Werf et al. (OR: 0,93 (95 %-KI: 0,25 bis 2,79), $p = 0,908$) signifikante Ergebnisse.

3.2 Eignung radiologischer Biomarker der Skelettmuskulatur zur Prädiktion des Krankheitsverlaufs nach chirurgischen Eingriffen in PatientInnen mit kolorektalem Karzinom

3.2.1 Patientenkollektiv

Das finale Studienkollektiv der Kohorte 2 bestand aus $n = 207$ PatientInnen, von denen 84 (40,6 %) weiblich und 123 (59,4 %) männlich waren. Das Durchschnittsalter betrug $65,0 \pm 14,5$ Jahre mit einem Minimum von 30 Jahren und einem Maximum von 95 Jahren. Der mittlere BMI betrug $25,8 \pm 5,9$ kg/m² mit einer Spanne zwischen 15,22 kg/m² und 50,22 kg/m². Der mittlere CCI betrug $4,8 \pm 2,0$ Punkte. Der Eingriff wurde in 141 Fällen (68,1 %) minimal-invasiv durchgeführt und nur in 66 Fällen (31,9 %) offen-chirurgisch. Die mittlere Operationszeit betrug $4,0 \pm 1,8$ Stunden. Am häufigsten lag das UICC-Tumorstadium III mit 34,3 % vor, gefolgt vom Stadium II mit 27,5 %, Stadium I mit 21,7 %, Stadium IV mit 15,5 % und zuletzt Stadium 0 mit 1,0 %. Hinsichtlich postoperativer Komplikationen litten 132 (63,18 %) PatientInnen an Komplikationen ersten und zweiten Grades gemäß der Clavien-Dindo-Klassifikation, 68 (32,9 %) litten an schweren Komplikationen entsprechend Grad III bis V nach Clavien-Dindo. Als die fünf häufigsten postoperativen Komplikationen traten Anastomosensuffizienz (16,4 %), Wundinfektion (11,6 %), Pneumonie (10,1 %), generalisierte Sepsis (7,7 %) und Harnwegsinfektion (6,8 %) auf. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 1460 Tage (95 %-KI: 1417 bis 1620) mit einem Maximum von 2185 Tagen. Sämtliche Charakteristika der Kohorte 2 sind in Tabelle 5 (S. 32–34) dargestellt.

Tabelle 5 Patientencharakteristika Kohorte 2

	Gesamtsumme (n = 207)
	Mittelwert (SD) oder n (%)
Geschlecht	
weiblich	84 (40,6 %)
männlich	123 (59,4 %)
Alter (in Jahren)	65,0 (14,5)
Body-Mass-Index (in kg/m²)	25,8 (5,9)
Charlson-Komorbiditätsindex (in Punkten)	4,8 (2,0)

Lokalisation	
Kolon	116 (56,0 %)
Rektum	91 (44,0 %)
Art des operativen Zugangs	
offen-chirurgisch	66 (31,9 %)
minimal-invasiv	141 (68,1 %)
Operationsverfahren	
Rechte Hemikolektomie	49 (23,7 %)
Erweiterte rechte Hemikolektomie	23 (11,1 %)
Linke Hemikolektomie	13 (6,3 %)
Sigmoidektomie	34 (16,4 %)
Totale Kolektomie	5 (2,4 %)
Proktokolektomie	1 (0,5 %)
Anteriore Rektumresektion	66 (31,9 %)
Abdominoperineale Rektumexstirpation	11 (5,3 %)
Pelvine Exenteration	5 (2,4 %)
Operationsdauer (in Stunden)	
< 3	4,0 (1,8) (n = 6 fehlend)
3-5	58 (28,9 %)
3-5	107 (53,2 %)
> 5	36 (17,9 %)
Neoadjuvante Therapie	
Neoadjuvante Chemotherapie	28 (13,5 %)
Neoadjuvante Radiotherapie	14 (6,8 %)
Adjuvante Therapie	
Keine adjuvante Therapie	102 (49,2 %)
Radiotherapie	8 (3,9 %)
Chemotherapie	97 (46,9 %)
UICC-Tumorstadium	
0	2 (1,0 %)
I	45 (21,7 %)
II	57 (27,5 %)
III	71 (34,3 %)
IV	32 (15,5 %)
Resektionsstatus	
R0	194 (93,7 %)
R1	13 (6,3 %)
R2	0 (0 %)

Häufigste Komplikationen	
Anastomoseninsuffizienz	34 (16,4 %)
Wundinfektion	24 (11,6 %)
Pneumonie	21 (10,1 %)
Generalisierte Sepsis	16 (7,7 %)
Harnwegsinfektion	14 (6,8 %)
Clavien-Dindo-Klassifikation	
Keine Komplikationen	7 (3,4 %)
I	98 (47,4 %)
II	34 (16,4 %)
IIIa/IIIb	14 (6,8 %) / 25 (12,1 %)
IVa/IVb	14 (6,8 %) / 2 (1,0 %)
V	13 (6,3 %)

SD: Standard Deviation, englisch für Standardabweichung; UICC: Union for International Cancer Control

3.2.2 Muskelparameter

Der mittlere SMI des Gesamtkollektivs betrug $43,6 \pm 10,2 \text{ cm}^2/\text{m}^2$. Bei den Frauen betrug der mittlere SMI $37,5 \pm 8,4 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ und bei den Männern $47,7 \pm 9,3 \text{ cm}^2/\text{m}^2$. Die mittlere MRA betrug insgesamt $37,7 \pm 12,0 \text{ HU}$. Die mittlere MRA der Frauen betrug $36,7 \pm 13,1 \text{ HU}$, der Männer $38,5 \pm 11,2 \text{ HU}$. Sowohl die Werte für den SMI (siehe Abbildung 8 a, S. 35) als auch für die MRA (siehe Abbildung 8 b, S. 35) waren normalverteilt.

Laut der Grenzwerte von Prado et al. für den SMI waren 48 Patientinnen (57,1 % aller Frauen) und 88 Patienten (71,5 % aller Männer) sarkopen (siehe Abbildung 8 c, S. 35). Nach den Grenzwerten von Martin et al. wurden mit 60 Patientinnen (71,4 % aller Frauen) anteilig etwas mehr Frauen als sarkopen klassifiziert als Männer ($n = 70$; 56,9 % aller Männer) (siehe Abbildung 8 d, S. 35). In der Betrachtung der alters-, geschlechts- und BMI-spezifischen fünften Perzentile von van der Werf et al. waren $n = 153$ PatientInnen (62 weibliche, 91 männliche) klassifizierbar, da der BMI (zwischen 17 und $35 \text{ kg}/\text{m}^2$) und das Alter (zwischen 20 und 79 Jahren) im Referenzbereich lagen (van der Werf et al., 2018b). Von diesen 153 PatientInnen lagen 9 weibliche (14,5 % der Frauen) und 17 männliche (18,7 % der Männer) PatientInnen unterhalb der fünften Perzentile für den SMI und damit im sarkopenen

Bereich (siehe Abbildung 8 e, S. 35). In der Auswertung der MRA nach van der Werf et al. lagen 6 weibliche (9,7 % der Frauen) und 11 männliche (12,1 % der Männer) PatientInnen unterhalb der fünften Perzentile (siehe Abbildung 8 f, S. 35). Nach van der Werf et al. werden, wie bereits in Kohorte 1 beobachtet, deutlich weniger Männer als auch Frauen als sarkopen eingestuft als durch die Cut-off-Werte von Prado et al. und Martin et al.

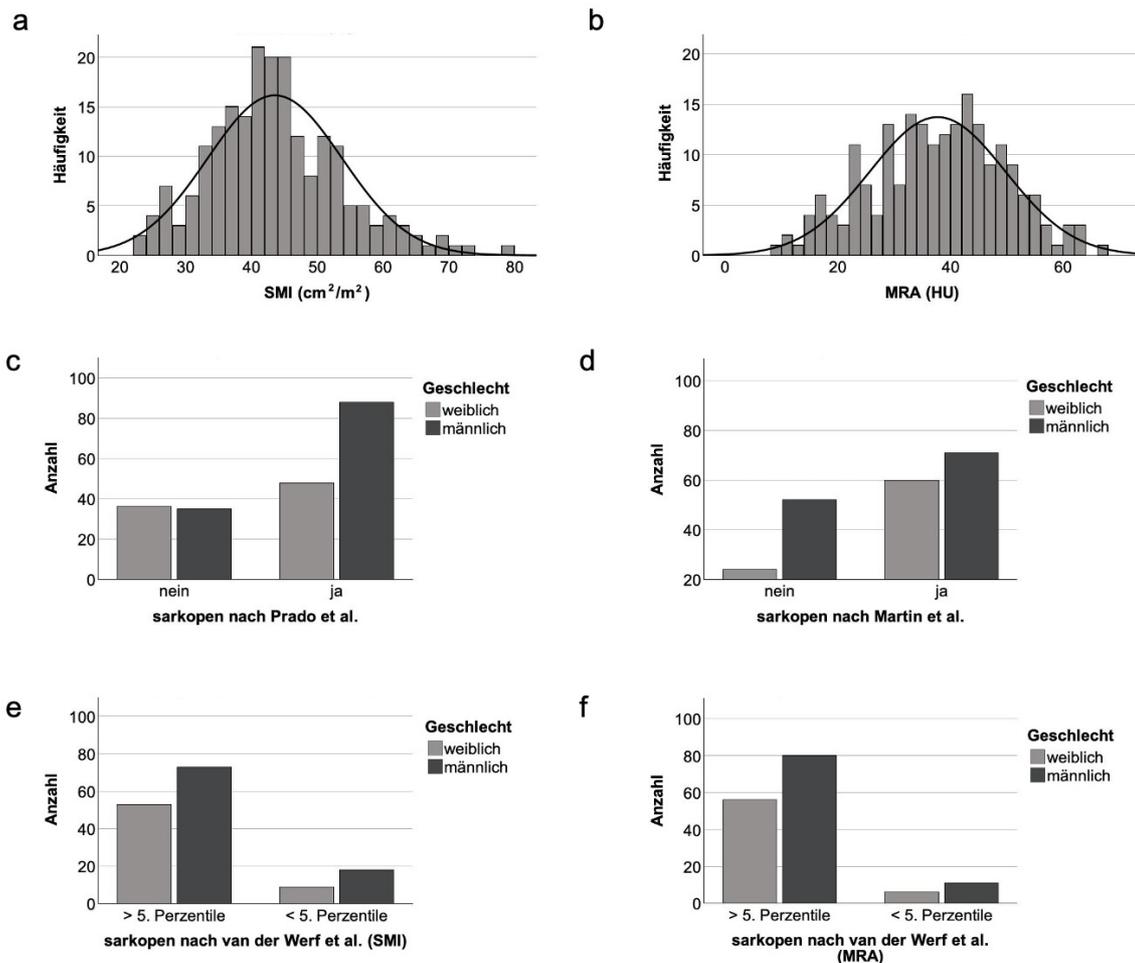


Abbildung 8 Verteilung der metrischen Muskelparameter und cut-off-basierten Sarkopenie-Klassifikation in Kohorte 2

Der (a) SMI (cm²/m²) und die (b) MRA (HU) waren im Studienkollektiv normalverteilt. Laut (c) Prado et al. und (d) Martin et al. sind deutlich mehr PatientInnen sarkopen als unter Betrachtung der alters-, geschlechts- und BMI-spezifischen fünften Perzentile für den (e) SMI und die (f) MRA von van der Werf et al.

BMI: Body-Mass-Index; HU: Hounsfield Units, englisch für Hounsfield-Einheiten; MRA: Muscle Radiodensity Attenuation = Muskeldichte; SMI: Skelettmuskelindex

3.2.3 Prädiktiver Wert der Muskelmasse und Muskelqualität hinsichtlich postoperativer Komplikationen

3.2.3.1 Analysen mit metrischen Muskelparametern

Es wurden keine relevanten Zusammenhänge zwischen den metrischen SMI-Werten und dem Schweregrad der Komplikationen nach Clavien-Dindo festgestellt (−0,02 Punkte (95 %-KI: −0,33 bis 0,29, $p = 0,895$).

Die MRA als Indikator der Muskelqualität erwies sich jedoch als Prädiktor reduzierter Komplikationen mit einem Anstieg der MRA um 10 HU und einer Verringerung der Punktzahl nach Clavien-Dindo um 0,36 Punkte (95 %-KI: 0,09 bis 0,64, $p = 0,009$). Somit war eine bessere Muskelqualität mit weniger schweren postoperativen Komplikationen verbunden.

3.2.3.2 Cut-off-basierte Analysen

Es konnte kein relevanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten von postoperativen Komplikationen nach Clavien-Dindo und den als sarkopen klassifizierten PatientInnen entsprechend der Cut-off-Werte von Prado et al. (+0,34 Punkte (95 %-KI: −0,17 bis 0,85), $p = 0,185$), Martin et al. (+0,03 Punkte (95 %-KI: −0,49 bis 0,55), $p = 0,907$) und van der Werf et al. (SMI: +0,33 Punkte (95 %-KI: −0,38 bis 1,04), $p = 0,359$; MRA: +0,76 Punkte (95 %-KI: −0,09 bis 1,61), $p = 0,078$) festgestellt werden.

Sämtliche Ergebnisse hinsichtlich der prädiktiven Relevanz der metrischen bzw. cut-off-basierten Parameter und dem Schweregrad der Komplikationen nach Clavien-Dindo sind in Tabelle 6 (S. 37) dargestellt.

Tabelle 6 Ergebnisse der multiplen linearen Regression hinsichtlich der Prädiktion von Komplikationen nach Clavien-Dindo durch kontinuierlich-metrische Muskelparameter und cut-off-basierte Sarkopenie-Klassifikation sowie den adjustierenden Faktoren in Kohorte 2

	Prädiktoren																	
	SMI-Anstieg (um 10 cm ² /m ²)			MRA-Anstieg (um 10 HU)			Sarkopen nach Prado et al.			Sarkopen nach Martin et al.			SMI < 5. Perzentile nach van der Werf et al.			MRA < 5. Perzentile nach van der Werf et al.		
	Schät-zer	95 %-KI	p-Wert	Schät-zer	95 %-KI	p-Wert	Schät-zer	95 %-KI	p-Wert	Schät-zer	95 %-KI	p-Wert	Schät-zer	95 %-KI	p-Wert	Schät-zer	95 %-KI	p-Wert
Komplikationen nach Clavien-Dindo	-0,02	-0,33 – 0,29	0,895	-0,36	-0,64 – -0,09	0,009	0,34	-0,17 – 0,85	0,185	0,03	-0,49 – 0,55	0,907	0,33	-0,38 – 1,04	0,359	0,76	-0,09 – 1,61	0,078
Adjustierende Faktoren																		
UICC-Tumorstadium	0,34	-0,15 – 0,83	0,173	0,27	-0,21 – 0,75	0,274	0,34	-0,15 – 0,83	0,172	0,37	-0,12 – 0,86	0,139	0,23	-0,31 – 0,77	0,401	0,16	-0,38 – 0,70	0,559
Art des operativen Zugangs	-0,69	-1,21 – -0,17	0,010	-0,52	-1,04 – 0,01	0,054	-0,68	-1,29 – -0,16	0,011	-0,71	-1,23 – -0,19	0,008	-0,66	-1,25 – -0,08	0,026	-0,66	-1,23 – -0,08	0,026
Neoadjuvante Therapie	-0,21	-0,91 – 0,5	0,560	-0,27	-0,96 – 0,42	0,443	-0,16	-0,85 – 0,54	0,657	-0,12	-0,82 – 0,58	0,735	0,03	-0,69 – 0,75	0,943	0,04	-0,68 – 0,75	0,920
Charlson-Komorbidityindex (Punkte)	0,34	0,15 – 0,52	<0,001	0,33	0,15 – 0,52	<0,001	0,33	0,14 – 0,52	0,001	0,33	0,14 – 0,52	0,001	0,21	0,06 – 0,36	0,008	0,20	0,05 – 0,35	0,008
Alter (pro 10 Jahre)	-0,01	-0,04 – 0,02	0,415	-0,03	-0,06 – 0,0	0,046	-0,01	-0,04 – 0,02	0,414	-0,01	-0,04 – 0,02	0,478						
BMI (pro 10 kg/m²)	-0,03	-0,08 – 0,02	0,204	-0,05	-0,09 – -0,01	0,027	-0,02	-0,64 – 0,02	0,373	-0,031	-0,07 – 0,01	0,158						
Geschlecht	-0,37	-0,93 – 0,19	0,191	-0,49	-0,99 – 0,01	0,054												

BMI: Body-Mass-Index; HU: Hounsfield Units, englisch für Hounsfield-Einheiten; KI: Konfidenzintervall; MRA: Muscle Radiodensity Attenuation = Muskeldichte; SMI: Skelettmuskelindex; UICC: Union for International Cancer Control

3.2.4 Prädiktiver Wert der Muskelmasse und Muskelqualität für das Überleben

3.2.4.1 Analysen mit metrischen Muskelparametern

Ein Anstieg der MRA und damit eine höhere Muskelqualität verringerte die Wahrscheinlichkeit der 90-Tage-Mortalität geringfügig (OR: 0,95 (95 %-KI: 0,90 bis 1,00), $p = 0,050$), während PatientInnen mit einem höheren SMI und somit höherer Muskelmasse eine unveränderte kurzfristige Mortalität aufwiesen (OR: 1,01 (95 %-KI: 0,96 bis 1,06), $p = 0,857$).

Um die prädiktive Relevanz der Muskelparameter für das Gesamtüberleben zu beurteilen, wurden die PatientInnen anhand des medianen SMI und der medianen MRA in zwei Gruppen eingeteilt und Kaplan-Meier-Kurven erstellt (siehe Abbildung 9, S. 38). Auch hier wurde kein relevanter Zusammenhang für den SMI gefunden (siehe Abbildung 9 a, S. 38). In der unbereinigten Überlebensanalyse zeigten PatientInnen mit einer MRA über dem Median eine verlängerte Überlebenszeit ($p < 0,001$) (siehe Abbildung 9 b, S. 38). Die Zweijahresüberlebensrate bei PatientInnen mit einer MRA über dem Median lag bei 85,7 % (95 %-KI: 79,0 % bis 92,9 %) gegenüber nur 57,5 % (95 %-KI: 48,9 % bis 68,2 %) bei PatientInnen mit einer MRA unter dem Median. Durch Adjustierung für Alter, Geschlecht, BMI, neoadjuvante Therapie, CCI, Art des operativen Zugangs (minimal-invasiv versus offen-chirurgisch) und UICC-Tumorstadium in das Cox-Regressionsmodell wurde der Einfluss auf das Gesamtüberleben bestätigt. Ein Anstieg der MRA war mit einer niedrigeren Hazard Ratio und damit höheren Wahrscheinlichkeit für das Gesamtüberleben verbunden (0,63 bei Erhöhung der MRA um 10 HU (95 %-KI: 0,49 bis 0,81), $p < 0,001$).

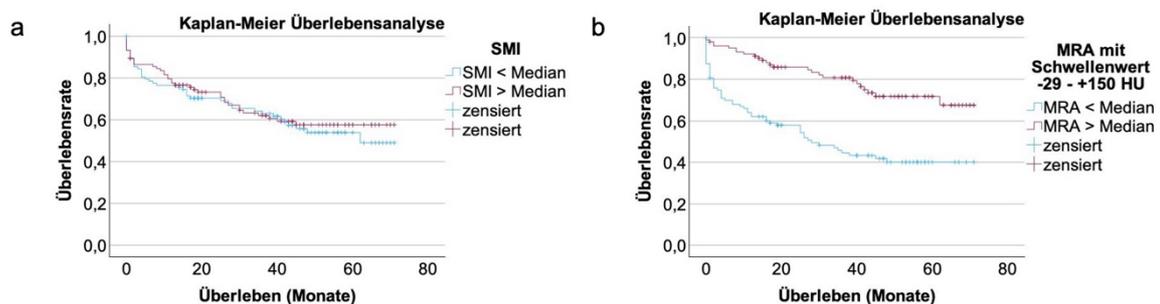


Abbildung 9 Kaplan-Meier-Kurven in Kohorte 2

Dargestellt ist das Gesamtüberleben für PatientInnen ober- bzw. unterhalb des Medians des Kollektivs für den (a) SMI (cm²/m²) und die (b) MRA (HU). Für den SMI

ist kein relevanter Zusammenhang mit dem Überleben erkennbar, für die MRA schon.

HU: Hounsfield Units, englisch für Hounsfield-Einheiten; MRA: Muscle Radiodensity Attenuation = Muskeldichte; SMI: Skelettmuskelindex

3.2.4.2 Cut-off-basierte Analysen

Nach Prado et al. (OR: 1,72 (95 %-KI: 0,60 bis 4,92), $p = 0,313$) und Martin et al. (OR: 1,25 (95 %-KI: 0,44 bis 3,56), $p = 0,673$) zeigte sich eine erhöhte 90-Tage-Mortalität in den sarkopenen PatientInnen, während sie in den Analysen nach van der Werf et al. (SMI OR: 0,57 (95 %-KI: 0,16 bis 1,98), $p = 0,373$; MRA OR: 0,43 (95 %-KI: 0,11 bis 1,62), $p = 0,212$) erniedrigt war. In den Analysen für das Gesamtüberleben wiesen sarkopene PatientInnen nach Prado et al. und Martin et al. ein längeres Überleben auf (Prado et al. HR: 0,78 (95 %-KI: 0,48 bis 1,27), $p = 0,325$; Martin et al. HR: 0,87 (95 %-KI: 0,53 bis 1,44), $p = 0,584$). Die Analysen der fünften Perzentile für den SMI und die MRA nach van der Werf et al. zeigten geringere Wahrscheinlichkeiten für das Gesamtüberleben (SMI HR: 1,29 (95 %-KI: 0,66 bis 2,54), $p = 0,461$; MRA HR: 1,76 (95 %-KI: 0,85 bis 3,65), $p = 0,129$). Die Ergebnisse der Analysen der 90-Tage-Mortalität und des Gesamtüberlebens zeigten jedoch jeweils sehr breite Konfidenzintervalle und waren somit wenig aussagekräftig.

3.3 Eignung radiologischer Biomarker der Skelettmuskulatur zur Prädiktion des Krankheitsverlaufs in COVID-19-IntensivpatientInnen

3.3.1 Patientenkollektiv

In das Studienkollektiv von Kohorte 3 wurden $n = 46$ PatientInnen eingeschlossen, von denen 19 (41,3 %) weiblich und 27 (58,7 %) männlich waren. Das Durchschnittsalter betrug $64,4 \pm 11,4$ Jahre. Das Minimum lag bei 29 Jahren, das Maximum bei 84 Jahren. Von 32 PatientInnen lagen Gewichts- und Größenangaben vor, woraus sich ein mittlerer BMI von $27,3 \pm 6,3 \text{ kg/m}^2$ mit einer Spanne zwischen $16,19 \text{ kg/m}^2$ und $46,88 \text{ kg/m}^2$ bestimmen ließ. Es benötigten 39 PatientInnen (84,8 %) eine invasive Beatmung, wovon 14 (35,9 %) weiblich und 25 (64,1 %) männlich waren. Es waren 22 (47,8 %) PatientInnen mindestens vorübergehend dialysepflichtig und 13 (28,3 %) PatientInnen waren von einer extrakorporalen

Membranoxygenierung (ECMO) abhängig. Die Länge des Intensivaufenthalts betrug im Median 26 Tage, wobei der Median der Männer mit 29 Tagen deutlich höher lag als der Median der Frauen mit 16 Tagen. Die Varianz war mit einer Spannweite von einem Tag bis 204 Tage Intensivaufenthalt groß. Insgesamt sind 26 (62,8 %) PatientInnen im Studienverlauf verstorben, davon waren 8 (30,8 % aus 26) weiblich und 18 (69,2 % aus 26) männlich. Am Studienende wurden 17 (37,0 %) PatientInnen aus dem Krankenhaus entlassen.

Die fünf häufigsten Begleiterkrankungen waren arterielle Hypertonie (n = 25; 54,3 %) und Diabetes mellitus (n = 23; 50,0 %), gefolgt von onkologischen Grunderkrankungen (n = 12; 26,1 %), chronische Lungenerkrankungen (n = 9; 20,0 %) und koronarer Herzkrankheit (n = 8, 17,4 %). Die maximale Nachbeobachtungszeit betrug 205 Tage und das mediane Follow-Up 34,5 Tage. Weitere Charakteristika der Kohorte 3 sind in Tabelle 7 (S. 40–41) dargestellt.

Tabelle 7 Patientencharakteristika Kohorte 3

	Gesamtsumme (n = 46)
	Mittelwert (SD) oder n (%)
Geschlecht	
weiblich	19 (41,3 %)
männlich	27 (58,7 %)
Alter (in Jahren)	64,4 (11,4)
Body-Mass-Index (in kg/m²)	27,3 (6,2) (n = 14 fehlend)
Invasive Beatmung	39 (84,8 %)
weiblich	19 (48,7 % von 39)
männlich	27 (69,2 % von 39)
Länge des Intensivaufenthalts (Md in Tagen)	26
weiblich (Md)	16
männlich (Md)	29
Spannweite	1-204
Vorerkrankungen	
Arterieller Hypertonus	25 (54,3 %)
Diabetes mellitus	23 (50 %)
Onkologische Grunderkrankungen	12 (26,1 %)
Chronische Lungenerkrankungen	9 (20,0 %)
Koronare Herzkrankheit	8 (17,4 %)

Chronische Nierenerkrankung	7 (15,2 %)
Dialysepflichtigkeit	22 (47,8 %)
ECMO-Therapie	13 (28,3 %)
Sterberate	26 (56,4 %)
weiblich	8 (30,8 % aus 26)
männlich	18 (69,2 % aus 26)

ECMO: Extracorporeal Membrane Oxygenation, englisch für Extrakorporale Membranoxygenierung; Md: Median; SD: Standard Deviation, englisch für Standardabweichung

3.3.2 Muskelparameter

Die mittlere SMA auf Höhe von LWK 3 betrug $121,4 \pm 39,9 \text{ cm}^2$ und in der Auswertung nach Geschlecht $102,4 \pm 26,8 \text{ cm}^2$ bei den Frauen und $134,8 \pm 42,5 \text{ cm}^2$ bei den Männern. Der SMI konnte von 12 weiblichen und 20 männlichen PatientInnen bestimmt werden, da für diese die Körpergröße bekannt war. Der mittlere SMI betrug $38,2 \pm 10,1 \text{ cm}^2/\text{m}^2$, wobei er bei den Frauen $35,7 \pm 9,7 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ und bei den Männern $39,9 \pm 10,3 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ betrug.

Die mittlere MRA auf Höhe von LWK 3 betrug $33,09 \pm 13,2 \text{ HU}$ und auf Höhe von BWK 12 $38,9 \pm 14,4 \text{ HU}$. Bei den Männern waren die MRA-Werte auf Höhe von BWK 12 und LWK 3 geringgradig höher als bei den Frauen, was auf weniger Fett in den Muskelfaserbündeln hindeutet. So betrug die mittlere MRA auf Höhe von BWK 12 bei den Frauen $38,6 \pm 12,6 \text{ HU}$ und bei den Männern $39,1 \pm 15,8 \text{ HU}$. Auf Höhe von LWK 3 betrug die mittlere MRA bei den Frauen $32,1 \pm 11,7 \text{ HU}$ und bei den Männern $33,8 \pm 14,2 \text{ HU}$. Die Verteilungen der Werte für den SMI als auch für die MRA auf Höhe von LWK 3 sind in Abbildung 10 a und b (S. 42) dargestellt.

Gemessen an den Sarkopenie-Grenzwerten für den SMI waren Männer in diesem Kollektiv häufiger als sarkopen einzustufen als Frauen. Nach den Grenzwerten für den SMI von Prado et al. waren 6 von 12 Frauen und 18 von 20 Männer sarkopen (siehe Abbildung 10 c, S. 42), nach den Grenzwerten für den SMI nach Martin et al. waren es 7 Frauen und 17 Männer (siehe Abbildung 10 d, S. 42). In der Auswertung der alters-, geschlechts- und BMI-spezifischen fünften Perzentile von van der Werf et al. konnten insgesamt $n = 27$ PatientInnen (10 weibliche, 17 männliche) klassifiziert werden, da der BMI (zwischen 17 und $35 \text{ kg}/\text{m}^2$) und das Alter (zwischen 20

und 79 Jahren) im Referenzbereich lagen (van der Werf et al., 2018b). Unterhalb der fünften Perzentile nach van der Werf et al. für den SMI lagen 3 von 10 Frauen und 9 von 17 Männer (siehe Abbildung 10 e, S. 42). Unterhalb der entsprechenden fünften Perzentile für die MRA lagen 2 von 10 Frauen und 5 von 17 Männer (siehe Abbildung 10 f, S. 42). Es wurden wie auch in den vorherigen Kohorten geschlechterübergreifend weniger PatientInnen nach den Grenzwerten von van der Werf et al. als sarkopen eingestuft als nach den Grenzwerten von Prado et al. und Martin et al.

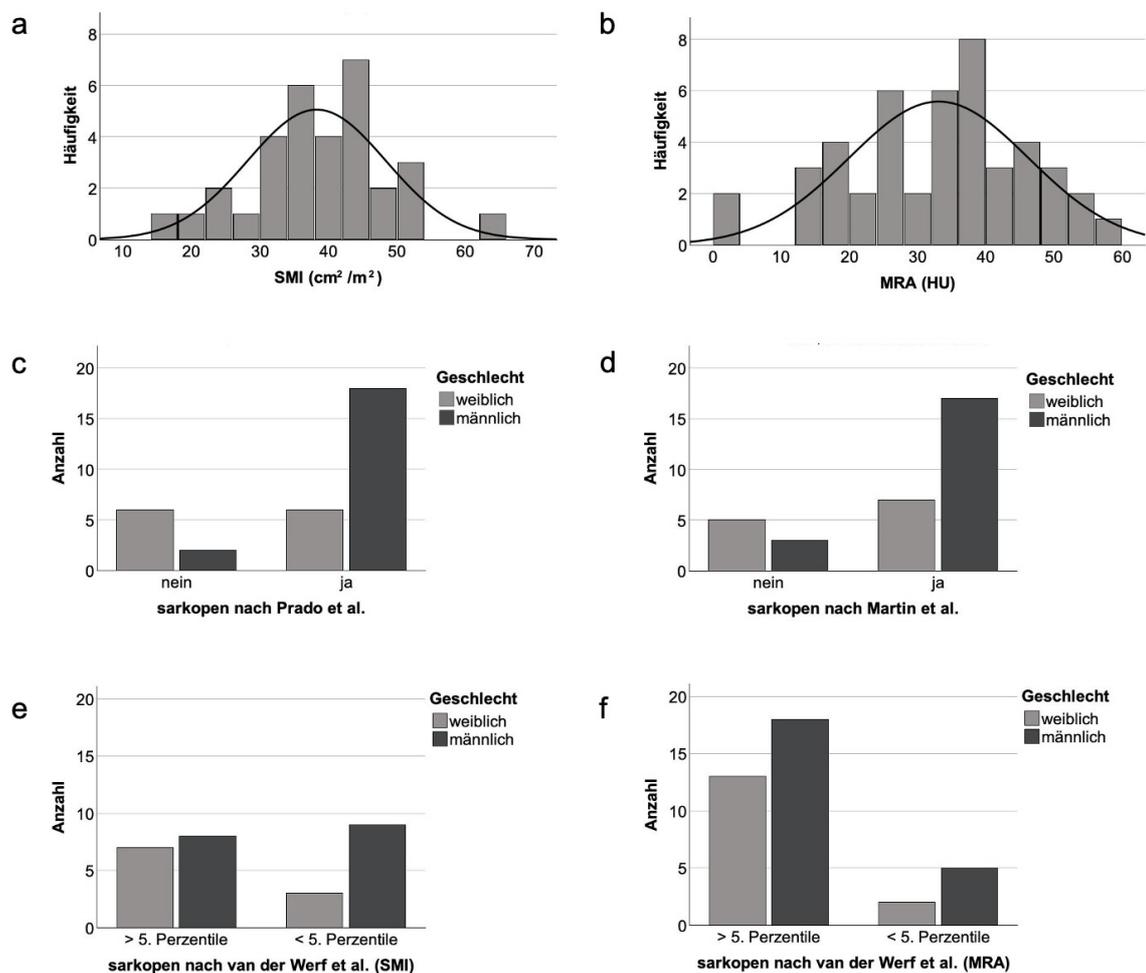


Abbildung 10 Verteilung der metrischen Muskelparameter und cut-off-basierten Sarkopenie-Klassifikation in Kohorte 3

Der (a) SMI (cm²/m²) und die (b) MRA (HU) auf Höhe von LWK 3 waren im Studienkollektiv normalverteilt. Laut den Grenzwerten von (c) Prado et al. und (d) Martin et al. sind mehr PatientInnen sarkopen als unter Betrachtung der alters-, geschlechts- und BMI-spezifischen fünften Perzentile für den (e) SMI und die (f) MRA von van

der Werf et al. Männer werden nach allen cut-off-basierten Klassifikationen häufiger als sarkopen eingestuft als Frauen.

BMI: Body-Mass-Index; HU: Hounsfield Units, englisch für Hounsfield-Einheiten; MRA: Muscle Radiodensity Attenuation = Muskeldichte; SMI: Skelettmuskelindex

3.3.3 Prädiktion der abdominellen radiologischen Biomarker mittels thorakaler Messung

Die Korrelation des Taillenumfangs ($r = 0,93$), der MRA ($r = 0,82$) und der SMA ($r = 0,80$) zwischen BWK 12 und LWK 3 war stark. Die Übereinstimmung der Werte für den Taillenumfang auf Höhe von BWK 12 und LWK 3 war mit einer mittleren Differenz von 2,86 cm (95 %-KI: -7,64 bis 13,35) und einem ICC von 0,901 (95 %-KI: 0,78 bis 0,95) gut. Für die MRA des paraspinalen Muskels auf Höhe von BWK 12 und der gesamten abdominellen Muskulatur auf Höhe von LWK 3 war die Übereinstimmung mit einem ICC von 0,75 (95 %-KI: 0,41 bis 0,88) und mit einer mittleren Differenz von -5,8 HU (95 %-KI: -22,30 bis 10,70) moderat. Mit einer mittleren Differenz von 90,52 cm² (95 %-KI: 27,41 bis 153,63) unterschied sich die paraspinale Muskelfläche auf Höhe von BWK 12 von der gesamten abdominellen Muskulatur auf Höhe von LWK 3 (ICC: 0,067 (95 %-KI: -0,043 bis 0,254)) deutlich. Da auf Höhe von BWK 12 die Rippen die Bestimmung der interkostalen Muskelfläche nicht zuließen, war dieser Unterschied zur gesamten abdominellen Muskelfläche auf Höhe von LWK 3 zu erwarten.

Was die Prädiktion der abdominellen Parameter durch die thorakalen Messwerte betrifft, so erklärte die MRA auf Höhe von BWK 12 unter Berücksichtigung von Geschlecht, Alter und BMI die MRA auf Höhe von LWK 3 gut (korrigiertes $R^2 = 0,67$) (siehe Tabelle 8, S. 44). Ein Anstieg um 1 HU auf Höhe von BWK 12 wurde durch einen korrigierten mittleren Anstieg um 0,67 HU (95 %-KI: 0,45 bis 0,88) auf Höhe von LWK 3 widerspiegelt. Das Modell zeigte sich ebenfalls gut geeignet für die paraspinale Muskelfläche auf Höhe von BWK 12 und die gesamte abdominelle Muskelfläche (SMA) auf Höhe von LWK 3 (korrigiertes $R^2 = 0,76$). Ein Anstieg der paraspinalen Muskelfläche um 1 cm² auf thorakaler Ebene zeigte einen mittleren Anstieg der SMA um 2,59 cm² (95 %-KI: 1,92 bis 3,26) auf lumbaler Ebene.

Hingegen ließ sich die SMA auf Höhe von LWK 3 bzw. der abgeleitete SMI auch nach Anpassung für Geschlecht, Alter und BMI weniger gut durch die FMR vorher-sagen (SMA: korrigiertes $R^2 = 0,35$; SMI: korrigiertes $R^2 = 0,11$). In Abbildung 11 (S. 45) ist die lineare Regression mit geschätzten Regressionsgeraden visualisiert.

Tabelle 8 Ergebnisse der multiplen linearen Regression mit CT-Muskelparametern auf Höhe von BWK 12 als unabhängigen Variablen sowie den adjustierenden Fak-toren Geschlecht, Alter und BMI zur Prädiktion der Werte auf Höhe von LWK 3 in Kohorte 3

	Korrigiertes R^2	Konstante	Mittlere Dif-ferenz	95 %-KI	p-Wert
SMA LWK 3					
SMA BWK 12	0,76	25,64	2,59	1,92 – 3,26	<0,001
Geschlecht			24,79	10,22 – 39,35	0,002
Alter			-0,36	-1,06 – 0,34	0,301
BMI			0,69	-0,48 – 1,86	0,235
MRA LWK 3					
MRA BWK 12	0,67	21,94	0,67	0,45 – 0,88	<0,001
Geschlecht			3,11	-2,99 – 9,21	0,305
Alter			-0,22	-0,56 – 0,11	0,182
BMI			-0,09	-0,58 – 0,40	0,714
SMI					
SMA BWK 12	0,64	7,41	0,80	0,56 – 1,03	<0,001
Geschlecht			2,35	-2,51 – 7,21	0,330
Alter			-0,03	-0,27 – 0,20	0,785
BMI			0,26	-0,14 – 0,65	0,199
SMA LWK 3					
FMR	0,35	139,70	-18,63	-35,08 – 2,18	0,028
Geschlecht			43,65	20,13 – 67,18	<0,001
Alter			-0,78	-1,93 – 0,36	0,172
BMI			3,25	1,02 – 5,47	0,006
SMI					
FMR	0,11	41,58	-5,14	-10,50 – 0,22	0,059
Geschlecht			7,25	-0,36 – 14,85	0,061
Alter			-0,13	-0,49 – 0,24	0,488
BMI			0,90	0,14 – 1,66	0,023

BMI: Body-Mass-Index; BWK: Brustwirbelkörper; CT: Computertomographie; FMR: Fat-to-muscle ratio, englisch für Fett-zu-Muskel-Ratio; KI: Konfidenzintervall; LWK:

Lendenwirbelkörper; MRA: Muscle Radiodensity Attenuation = Muskeldichte; SMA: Skeletal Muscle Area, englisch für Skelettmuskelfläche; SMI: Skelettmuskelindex

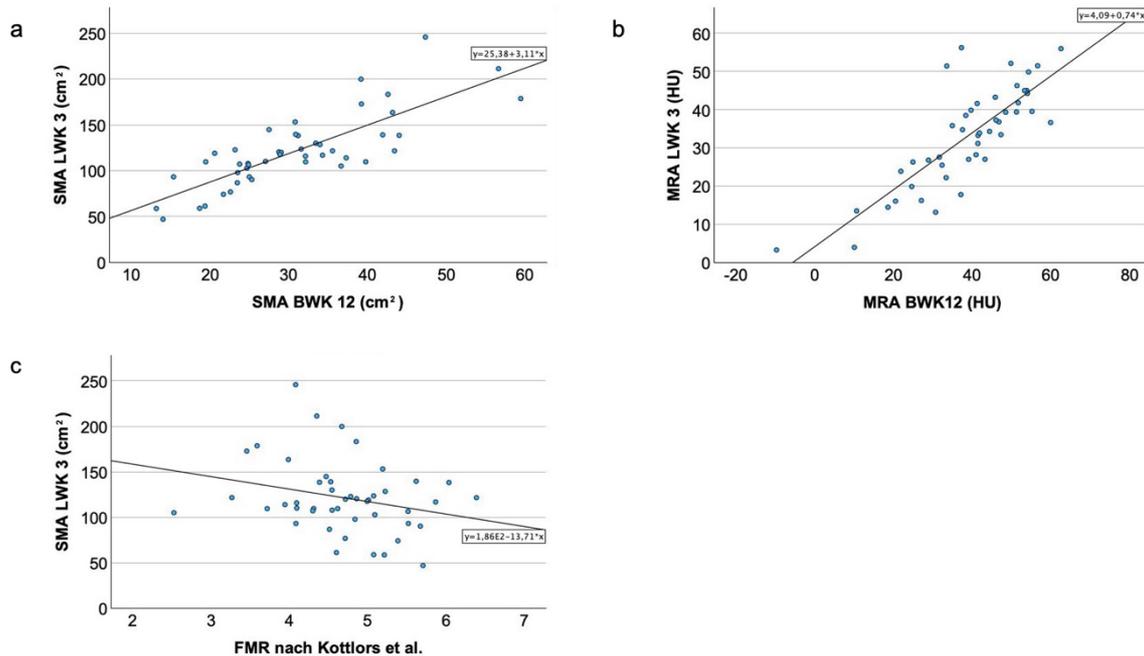


Abbildung 11 Streudiagramme mit geschätzten Regressionsgeraden der linearen Regression in Kohorte 3

Die unabhängigen Variablen waren die (a) SMA (cm²), die (b) MRA (HU) auf Höhe von BWK 12 und die (c) FMR nach Kottlors et al. Die jeweiligen abhängigen Variablen waren in (a) und (c) die SMA auf Höhe von LWK 3 und in (b) die MRA auf Höhe von LWK 3.

BWK: Brustwirbelkörper; FMR: Fat-to-muscle ratio, englisch für Fett-zu-Muskel-Ratio; HU: Hounsfield Units, englisch für Hounsfield-Einheiten; LWK: Lendenwirbelkörper; MRA: Muscle Radiodensity Attenuation = Muskeldichte; SMA: Skeletal Muscle Area, englisch für Skelettmuskelfläche

3.3.4 Prädiktiver Wert der Muskelmasse und Muskelqualität für das Überleben

3.3.4.1 Analysen mit metrischen Muskelparametern

Es wurde kein Zusammenhang zwischen der SMA, dem SMI, der MRA, der FMR sowie der Häufigkeit einer invasiven Beatmung, der Dauer des Krankenhausaufenthalts und dem Gesamtüberleben gefunden.

3.3.4.2 Cut-off-basierte Analysen

Es bestand ebenfalls kein relevanter Zusammenhang zwischen PatientInnen, die nach den Cut-off-Werten von Prado et al., Martin et al. oder van der Werf et al. als sarkopen eingestuft wurden, und der invasiven Beatmungsrate, der Dauer des Krankenhausaufenthalts und dem Gesamtüberleben. Sämtliche Ergebnisse der kontinuierlich-metrischen und der cut-off-basierten Analysen sind in Tabelle 9 (S. 46) dargestellt.

Tabelle 9 Ergebnisse der Analysen der invasiven Beatmungsrate, der Länge des Krankenhausaufenthalts und des Gesamtüberlebens in Kohorte 3

	Invasive Beatmungs- rate	Länge des Kranken- hausaufenthalts	Gesamtüberleben
Metrische Muskelparameter			
	Logistische Regression	Spearman-Korrelation	Cox-Regression
	OR (95 %-KI) p-Wert	r	HR (95 %-KI) p-Wert
SMA BWK 12 (cm ²)	1,02 (0,92 – 1,13) 0,724	-0,178	0,99 (0,94 – 1,03) 0,513
SMA LWK 3 (cm ²)	1,00 (0,96 – 1,03) 0,837	-0,211	1,00 (0,99 – 1,02) 0,841
SMI (cm ² /m ²)	1,03 (0,91 – 1,15) 0,677	-0,265	1,01 (0,96 – 1,06) 0,762
MRA BWK 12 (HU)	1,00 (0,92 – 1,08) 0,956	-0,023	1,00 (0,96 – 1,03) 0,807
MRA LWK 3 (HU)	1,05 (0,96 – 1,16) 0,299	-0,186	1,01 (0,96 – 1,06) 0,792
FMR	0,21 (0,04 – 1,28) 0,090	-0,025	1,49 (0,57 – 3,93) 0,418
Cut-off-basierte Sarkopenie-Klassifikation			
	Logistische Regression	Lineare Regression	Cox-Regression
	OR (95 %-KI) p-Wert	Schätzer (95 %-KI) p- Wert	HR (95 %-KI) p-Wert
SMI Prado et al.	4,20 (0,65 – 27,63) 0,133	-0,16 (-0,48 – 0,17) 0,333	0,54 (0,12 – 2,35) 0,407
SMI Martin et al.	1,67 (0,24 – 11,45) 0,603	-0,10 (-0,42 – 0,23) 0,543	0,44 (0,10 – 1,90) 0,268
SMI van der Werf et al.	1,71 (0,27 – 11,6) 0,571	-0,13 (-0,41 – 0,15) 0,348	0,87 (0,34 – 2,21) 0,770
MRA van der Werf et al.	¹	-0,18 (-0,5 – 0,14) 0,259	1,17 (0,41 – 3,31) 0,768

¹Analyse konnte aufgrund geringer Ereignisrate nicht erfolgen

BWK: Brustwirbelkörper; FMR: Fat-to-muscle ratio, englisch für Fett-zu-Muskel-Ratio; HU: Hounsfield Units, englisch für Hounsfield-Einheiten; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LWK: Lendenwirbelkörper; MRA: Muscle Radiodensity Attenuation = Muskeldichte; OR: Odds Ratio; SMA: Skeletal Muscle Area, englisch für Skelettmuskelfläche; SMI: Skelettmuskelindex

4. Diskussion

Die vorliegende Arbeit untersuchte den prädiktiven Nutzen von CT-Biomarkern der Muskelquantität (SMI) und -qualität (MRA) hinsichtlich des Krankheitsverlaufs von PatientInnen mit Tumorerkrankung nach chirurgischer Therapie und des Krankheitsverlaufs von COVID-19-IntensivpatientInnen. Es wurde evaluiert, ob die Auswertung metrischer Muskelparameter den cut-off-basierten Sarkopenie-Klassifikationen in der Vorhersage von postoperativen Komplikationen und dem Überleben überlegen sind. Außerdem wurde die Möglichkeit der Prädiktion abdomineller Muskelparameter durch Messungen in Thorax-CT-Aufnahmen untersucht.

Hinsichtlich der definierten Forschungshypothesen ergaben sich folgende Erkenntnisse:

1. Der SMI als Maß der Muskelmasse erwies sich nicht als geeigneter radiologischer CT-Biomarker, um PatientInnen mit einem postoperativ erhöhtem Risikoprofil zu detektieren. Die MRA als Maß der Muskelqualität wies hingegen anteilig einen Zusammenhang zu einem verkürzten Überleben und vermehrten postoperativen Komplikationen auf.
2. In an COVID-19 erkrankten PatientInnen auf Intensivstation konnte weder für den SMI noch für die MRA ein Zusammenhang zum Krankheitsverlauf gefunden werden.
3. Es zeigte sich, dass für die metrischen MRA-Werte eine stärkere Korrelation zum postoperativen Krankheitsverlauf vorlag als für eine cut-off-basierte Auswertung der MRA. Für den SMI lieferten beide Auswertungsmethoden keine signifikanten Ergebnisse.
4. Die gemessenen Muskelparameter auf axialen CT-Schnittbildern auf Höhe von BWK 12 korrelierten gut mit denen auf Höhe von LWK 3. Eine Prädiktion der abdominellen Muskelparameter durch thorakale Messwerte war somit möglich.

4.1 Klinisch-prädiktive Relevanz der untersuchten radiologischen Biomarker hinsichtlich des postoperativen Krankheitsverlaufs

Hinsichtlich des SMI zeigte sich in den Kohorten 1 und 2, dass kein relevanter Zusammenhang zu den postoperativen Komplikationen bestand. In Kohorte 1 zeigte der SMI einen Zusammenhang zum Gesamtüberleben, nicht jedoch zum Kurzzeitüberleben, während in Kohorte 2 kein signifikanter Zusammenhang zum Überleben gefunden werden konnte. Dies galt sowohl für kontinuierlich-metrische als auch für cut-off-basierte Analysen.

Der SMI erwies sich entsprechend insgesamt nicht als geeigneter radiologischer Biomarker, um PatientInnen mit Sarkopenie und einem erhöhten Risikoprofil zu detektieren. Hinsichtlich der heterogenen Ergebnisse zum Überleben in Kohorte 1 (PatientInnen nach Hemihepatektomie) finden sich in der Literatur ebenfalls unstimulierende Studienergebnisse. So bringen einige Studien einen niedrigen SMI in PatientInnen nach Hemihepatektomie mit einem geringeren Überleben in Verbindung (Harimoto et al., 2013, Voron et al., 2015, Takagi et al., 2016, Pessia et al., 2021, Asai et al., 2023), andere Studien konnten jedoch keinen Zusammenhang nachweisen (Yabusaki et al., 2016, Kroh et al., 2019).

Entgegen den Ergebnissen in Kohorte 2 (PatientInnen mit Operation bei kolorektalem Karzinom) wurden in einer Metaanalyse von Sun et al., in der 12 Studien zur Sarkopenie bei kolorektalem Karzinom untersucht wurden, vermehrte Infektionen, längere Krankenhausaufenthalte, eine höhere postoperativen Gesamtmorbidität und -mortalität bei niedrigem SMI beobachtet (Sun et al., 2018). Ebenso kommt eine Metaanalyse von Xie et al., die 19 Studien inkludierte, zu dem Ergebnis, dass ein geringerer SMI als Zeichen einer Sarkopenie mit vermehrten postoperativen Komplikationen und geringerem Überleben einhergeht (Xie et al., 2021). Eine Studie von Carvalho et al., die PatientInnen mit Magen- und kolorektalen Karzinomen nach Operation untersuchten, bringt einen geringeren SMI zwar mit vermehrten Komplikationen in Zusammenhang jedoch nicht mit schweren postoperativen Komplikationen (Carvalho et al., 2021). Es bestehen jedoch auch Arbeiten, die sich mit unseren Ergebnissen decken. So stellten Schneider et al. bei PatientInnen mit kolorektalem Karzinom – übereinstimmend zu den Ergebnissen der eigenen Arbeiten in Kohorte 1 und 2 – keinen signifikanten Zusammenhang vom SMI und dem

Schweregrad postoperativer Komplikationen nach Clavien-Dindo fest (Schneider et al., 2021).

Hinsichtlich der MRA hat sich sowohl in Kohorte 1 als auch in Kohorte 2 gezeigt, dass eine niedrigere MRA, die auf einen höheren Muskelfettanteil und somit eine geringere Muskelqualität hindeutet (Rahemi et al., 2015), mit schwereren postoperativen Komplikationen nach Clavien-Dindo und verkürzten Gesamtüberlebenszeiten einhergeht. Darüber hinaus zeigte auch die cut-off-basierte Sarkopenie-Diagnostik in Kohorte 1 für die MRA, dass PatientInnen unterhalb der fünften Perzentile von van der Werf et al. eine geringere Wahrscheinlichkeit für das Gesamtüberleben aufwiesen.

Die Ergebnisse deuten insgesamt darauf hin, dass die MRA besser als der SMI geeignet sein könnte, um eine Sarkopenie zu diagnostizieren und die postoperative Prognose zu bestimmen. In der Literatur wird die MRA bisher seltener als der SMI untersucht. Es kommen jedoch eine Reihe von Untersuchungen ebenfalls zu dem Ergebnis, dass die MRA mit schwereren postoperativen Komplikationen und einem verringerten Überleben einhergeht. So zeigte sich neben den bereits genannten Studien von Carvalho et al. für PatientInnen mit Magen- und kolorektalen Karzinomen (Carvalho et al., 2021) und Schneider et al. für PatientInnen mit kolorektalem Karzinom (Schneider et al., 2021) auch in einer Arbeit von Van Wijk. et al. für PatientInnen mit Resektion von kolorektalen Lebermetastasen, dass schwerere postoperative Komplikationen nach der Clavien-Dindo-Klassifikation und kürzere Überlebensparameter mit einer verringerten Muskelqualität, gemessen anhand der MRA im Psoas-Muskel, im Zusammenhang standen (van Wijk et al., 2021). Auch in weiteren Krebsentitäten wie dem malignen Melanom (Sabel et al., 2011), dem hepatozellulären Karzinom (Fujiwara et al., 2015) und dem Pankreaskarzinom (van Dijk et al., 2017) fand sich ein Zusammenhang einer niedrigeren Muskelqualität zu reduzierter Überlebenszeit. In Kenntnis dieser Vorarbeiten wurde in den vorliegenden Arbeiten im Übrigen für den Faktor „Malignität“ adjustiert. Der Zusammenhang der MRA zu den Komplikationen sowie dem Überleben zeigte sich dennoch.

Insgesamt zeigte sich in allen drei Kohorten, dass Männer in den cut-off-basierten Analysen nach Prado et al. und van der Werf et al. häufiger als sarkopen eingestuft wurden als Frauen. Eine Ausnahme bilden die Cut-off-Werte von Martin et al. in Kohorte 1 und 2, nach denen Frauen häufiger als Männer als sarkopen klassifiziert wurden. In der Literatur sind die Ergebnisse hinsichtlich einer geschlechterspezifischen Verteilung ebenso uneinheitlich wie beispielweise eine Metaanalyse zur Prävalenz der Sarkopenie verdeutlicht. In diese wurden 151 Studien eingeschlossen, wobei nach den Kriterien der EWGSOP2 Männer mit 11 % eine höhere Prävalenz als Frauen mit 2 % zeigten (Petermann-Rocha et al., 2022). Nach den Kriterien der IWGS wäre die Verteilung mit einer Prävalenz von 17 % der Frauen und 11 % der Männer jedoch gegensätzlich (Petermann-Rocha et al., 2022). Dies verdeutlicht die Problematik der Verwendung von Cut-off-Werten, die nach Entität und Ethnizität variieren und hinsichtlich derer Verwendung zudem kein international klarer Konsens besteht. Ein Problem hinsichtlich der Vergleichbarkeit der verschiedenen Studien ist zudem, dass die Methodik zur Erhebung der Parameter variiert. So wird oftmals nicht zwischen verschiedenen Kontrastmittelphasen unterschieden oder Informationen zur Kontrastmittelphase fehlen vollkommen (Weijs et al., 2014, Schneider et al., 2021, Zhao et al., 2024). Dies ist problematisch, da eine Beeinflussung der Messergebnisse der MRA durch Kontrastmittel nachgewiesen wurde (Rollins et al., 2017).

Es sollte zudem die gesamte abdominelle Muskulatur zur Erhebung der MRA und des SMI eingeschlossen werden, da Atrophien einzelner Muskeln bestehen können, was Messungen sowohl der Muskelfläche als auch -dichte beeinflusst (Baracos, 2017, Poltronieri et al., 2020). Außerdem weicht die Muskeldichte zwischen verschiedenen Muskelgruppen voneinander ab (Poltronieri et al., 2020). In Folge dessen zeigt sich nur eine schwache Korrelation einzelner Muskelgruppen zur Gesamtmuskelfläche und damit zur Gesamtmuskelmasse (Poltronieri et al., 2020). Entsprechend ist es problematisch, wenn in Arbeiten wie z.B. in der von Van Wijk et al. bei PatientInnen mit kolorektalen Metastasen und Hemihepatektomie die Messungen der MRA nur auf den Psoas-Muskel beschränkt werden (van Wijk et al., 2021). Weiterhin wird empfohlen den muskelspezifischen Grenzwert von -29 HU bis $+150$ HU zur Erfassung der reinen Muskelmasse ohne fetthaltige Pixel für die Bestimmung

des SMI und der MRA anzuwenden (Aubrey et al., 2014, Gomez-Perez et al., 2016). Auch dieser Empfehlung folgen jedoch nicht sämtliche Studien in der Literatur bzw. geben sie diesbezüglich keine Informationen an wie beispielsweise in der Untersuchung von Schneider et al. von PatientInnen nach onkologischer kolorektaler Operation (Schneider et al., 2021).

Generell stellen die verschiedenen Indizes und Cut-off-Werte eine Schwierigkeit dar, da dadurch die Studienergebnisse weniger gut vergleichbar sind (Hopkins et al., 2018). So zeigte eine Metaanalyse von Trejo-Avila et al., die postoperative PatientInnen mit kolorektalem Karzinom untersuchte, dass zwar als häufigster Index der SMI in 34 von 44 Studien benutzt wurde, aber in zehn Studien auch andere Kriterien zur Bestimmung der Muskelquantität zum Einsatz kamen (Trejo-Avila et al., 2021). Zur Bestimmung des SMI wurden darüber hinaus verschiedene Cut-off-Werte benutzt, davon am häufigsten – wie auch in den vorliegenden Arbeiten – die von Prado et al. und Martin et al., jedoch auch weitere andere (Trejo-Avila et al., 2021).

Um für die drei Kohorten in dieser Arbeit eine maximale Vergleichbarkeit zu erzielen, wurden deshalb jeweils dieselbe Kontrastmittelphase, identische Messkriterien, die Inklusion der gesamten abdominellen Muskulatur sowie der muskelspezifischen Grenzwerte und einheitliche Cut-off-Werte verwendet. Zusätzlich erfolgten die Analysen der metrischen SMI- und MRA-Werte.

4.2 Verwendung der radiologischen Biomarker in IntensivpatientInnen

In Kohorte 3, bestehend aus SARS-CoV-2 positiv getesteten IntensivpatientInnen, konnte weder für den SMI noch für die MRA ein Zusammenhang mit der Aufenthaltsdauer, der invasiven Beatmungsrate und dem Überleben gefunden werden. Verschiedene Ursachen sind zur Erklärung dieser Ergebnisse denkbar. Primär war die Anzahl von PatientInnen, die in die Studie eingeschlossen werden konnten, mit $n = 46$ gering, da zu Beginn der Pandemie nicht mehr PatientInnen eine CT des Thorax und des Abdomens erhalten hatten. Das Studienkollektiv wies überdies verschiedene Grunderkrankungen wie z.B. onkologischen, kardialen und renalen Ursprungs auf, die das Ergebnis beeinflusst haben könnten. Zudem bedurfte es

Thorax- und Abdomen-CT-Aufnahmen zum Studieneinschluss, die bei COVID-19-PatientInnen nur bei zusätzlichen abdominellen Komplikationen oder zur Gefäßdarstellung vor ECMO-Therapie durchgeführt wurden, sodass eine weitere Selektion schwer erkrankter PatientInnen erfolgte. Mutmaßlich weisen andere Faktoren als die Sarkopenie in einem schwer erkrankten Kollektiv einen stärkeren Einfluss auf den klinischen Krankheitsverlauf auf wie z.B. Elektrolytstörungen, Gerinnungsstörungen und bakterielle Superinfektionen. Dennoch sind Untersuchungen von IntensivpatientInnen mit invasiver Beatmung in der Literatur vorhanden, die die negativen Auswirkungen einer Sarkopenie auf den Krankheitsverlauf in größeren Populationen wie Weijs et al. anhand von 240 Patientinnen und Moisey et al. anhand von 149 PatientInnen beschreiben (Moisey et al., 2013, Weijs et al., 2014).

Auch für die für COVID-19-PatientInnen neu vorgeschlagene FMR, als Verhältnis der Fett- zur Muskelmasse, wurde kein Zusammenhang zur Rate der invasiven Beatmung oder dem Überleben gefunden. Die FMR scheint somit, wie durch Kottlors et al. definiert, ein Parameter zu sein, dessen Vorhersagekraft sich darauf beschränkt, ob PatientInnen auf die Intensivstation verlegt werden müssen. Da in unseren Untersuchungen bereits alle COVID-19-PatientInnen auf Intensivstation lagen, konnte der Parameter in dieser Hinsicht nicht weiter untersucht werden.

Dennoch ist aufgrund der Literatur und den beschriebenen Limitationen der durchgeführten Untersuchung in Kohorte 3 davon auszugehen, dass CT-Muskelparameter auf Höhe von LWK 3 in IntensivpatientInnen relevant sind, um eine Sarkopenie zu erkennen und unterstützende Maßnahmen in der Ernährung sowie supportive Physiotherapie durchzuführen.

4.3 Vergleich der Analysen metrischer Muskelparameter und der cut-off-basierten Analysen

In den Kohorten 1 und 2 zeigte sich, dass für die Nutzung der metrischen MRA-Werte gegenüber der cut-off-basierten Auswertung eine stärkere Korrelation zu postoperativen Komplikationen und dem Überleben vorlag, während die SMI-Werte für beide Auswertungsmethoden keine signifikanten Ergebnisse lieferten. Die Kategorisierung der PatientInnen mithilfe von Cut-off-Werten geht mit dem Verlust von Informationen einher, weshalb die kontinuierliche Auswertung der metrischen

Messwerte des SMI und der MRA in linearer oder logistischer Assoziation zu den Verlaufsparemtern aus statistischer Sicht Vorteile bringt (Riley et al., 2022). Da bekannt ist, dass Alter, Geschlecht und BMI die Muskelmasse beeinflussen, wurden sowohl metrische als auch cut-off-basierte Analysen für diese Faktoren adjustiert. Darunter zeigte sich in Kohorte 1 insbesondere für die MRA eine geringe Assoziation der cut-off-basierten Sarkopenie-Klassifikationen zu den postoperativen Komplikationen und dem Überleben, während in der kontinuierlich-metrischen Auswertung der MRA ein stärkerer Zusammenhang zu postoperativen Komplikationen und dem Überleben gefunden werden konnte. Ähnlich den Ergebnissen von Kohorte 1 fand sich in Kohorte 2 in der metrischen Auswertung der MRA ein relevanter Zusammenhang zu den postoperativen Komplikationen jedoch nicht in den cut-off-basierten Analysen. In Kohorte 3 zeigten beide Methoden keine signifikanten Ergebnisse. Die Ergebnisse aus Kohorte 1 und 2 deuten darauf hin, dass die Auswertungen von MRA und SMI als kontinuierliche Variablen durch Regressionsanalysen präziser sind als die Verwendung von Cut-off-Werten.

Zudem liegt, wie bereits diskutiert, eine Reihe unterschiedlicher Cut-off-Werte für verschiedene Patientengruppen vor, wodurch die Vergleichbarkeit der Untersuchungen gemindert wird. Die Bedingungen zur Festlegung der Cut-off-Werte waren ebenfalls unterschiedlich. So wurden die Perzentilen nach van der Werf et al. für CT-Aufnahmen ohne Kontrastmittel festgelegt (van der Werf et al., 2018b). Da das Kontrastmittel eine hohe Dichte aufweist, könnten PatientInnen mit geringer Muskelqualität- und -dichte in diesen Analysen fälschlicherweise oberhalb der fünften Perzentile kategorisiert worden sein und zu einer geringeren Anzahl an Sarkopenie-Erkrankten geführt haben. Die Cut-off-Werte von Martin et al. wurden wiederum mittels CT-Aufnahmen mit und ohne Kontrastmittel festgelegt (Martin et al., 2013) und für die Cut-off-Werte von Prado et al. fehlen Angaben bezüglich einer Kontrastmittelgabe vollkommen (Prado et al., 2008). Hingegen sind Cut-off-Werte für die klinische Anwendung vorteilhaft, weil sie eine konkrete und einfache Zuordnung zu erkrankt oder nicht-erkrankt ermöglichen. Diesbezüglich bedürfte es internationaler Empfehlungen, welche Cut-off-Werte in welcher Konstellation zu verwenden sind.

Zusammenfassend ist die kontinuierliche Auswertung metrischer Messwerte präziser als die cut-off-basierte Analyse und sollte zumindest ergänzend für einen weiteren Informationsgewinn in Studien erfolgen.

4.4 Nutzen thorakaler Messungen zur Prädiktion abdomineller CT-Parameter

Die Ergebnisse in Kohorte 3 zeigen, dass die gemessenen CT-Parameter auf axialen CT-Schnittbildern auf Höhe von BWK 12 und LWK 3 für den Taillenumfang sehr gut, für die MRA mäßig und für die SMA weniger gut übereinstimmten. Es zeigten sich jedoch gute Ergebnisse zur Korrelation der Werte zwischen BWK 12 und LWK 3 sowie zur Prädiktion von SMA, SMI und MRA auf Höhe von LWK 3 durch die Messungen auf Höhe von BWK 12. Es konnten somit mithilfe der Messwerte von COVID-19-IntensivpatientInnen in Thorax-CT-Aufnahmen die Messwerte auf Höhe von LWK 3 vorhergesagt werden, um langfristige Erfahrungswerte hinsichtlich der prädiktiven Relevanz von Messungen auf lumbaler Ebene auch für PatientInnen zu nutzen, die lediglich Thorax-CT-Aufnahmen erhalten.

Zur Untersuchung der CT-Körperzusammensetzung werden am häufigsten Schnittbilder auf Höhe der Lendenwirbelsäule insbesondere auf Höhe von LWK 3 verwendet. Entsprechend sind diese am besten untersucht, wie verschiedene Übersichtsarbeiten zeigen (Abbass et al., 2019, Poltronieri et al., 2020). Die gute Korrelation von Messungen auf Höhe von LWK 3 zur gesamten Skelettmuskelmasse wurde z.B. durch Shen et al. in einer Untersuchung von gesunden ProbandInnen validiert (Shen et al., 2004). Da jedoch nicht alle PatientInnen abdominelle CT-Aufnahmen erhalten, ist es sinnvoll, auch thorakale Messwerte für die Sarkopenie-Diagnostik nutzen zu können. Es gibt wenige Studien, die bereits Thorax-CT-Aufnahmen für die Messung der Körperzusammensetzung heranziehen wie z.B. bei Aortenklappenoperation (Panthofer et al., 2019), ambulant erworbener Pneumonie (Sun et al., 2022) oder hospitalisierten PatientInnen mit einem erhöhten Risiko für eine Malnutrition (Müller et al., 2023). Eine Studie von Nemeč et al. hat darüber hinaus bereits die Korrelation des SMI auf Höhe von BWK 7 und BWK 12 zu LWK 3 untersucht (Nemeč et al., 2017). Nemeč et al. fanden eine bessere Korrelation zwischen BWK 12 und LWK 3 ($r = 0,72$, $p < 0,001$) als zwischen BWK 7 und LWK 3 ($r = 0,59$, $p < 0,001$) (Nemeč et al., 2017). Eine Untersuchung von Derstine et al. zur

Korrelation aller Schnittebenen von BWK 10 bis LWK 5 für die SMA und MRA zeigte jeweils gute Ergebnisse (SMA: $r = 0,65 - 0,95$; MRA: $r = 0,63 - 0,95$) (Derstine et al., 2018). Die Ergebnisse aus Kohorte 3 zur Korrelation der Messungen auf Höhe von BWK 12 und LWK 3 sind mit denen von Derstine et al. vergleichbar (SMA: $r = 0,80$; MRA: $r = 0,82$). Es zeigte sich allerdings eine größere Varianz für die SMA von LWK 3 zu BWK 12 ($R^2 = 0,76$) im Vergleich zur Studie von Nemeč et al., die den SMI auf Höhe von BWK 12 und LWK 3 verglichen (Frauen: $R^2 = 0,48$, Männer: $R^2 = 0,55$) (Nemeč et al., 2017).

Zusammenfassend lassen sich über thorakale CT-Messungen abdominelle Muskelparameter präzisieren.

4.5 Limitationen

Einschränkend auf die Vergleichbarkeit der Ergebnisse der drei Kohorten wirkt die Heterogenität der Studienpopulationen mit variierenden Grunderkrankungen (mit/ohne Tumorerkrankung bzw. mit COVID-19-Erkrankung) und variierenden Therapien (mit Leber-/Kolon-Operation bzw. intensivmedizinischer Therapie bzw. mit/ohne Chemotherapie). Es handelt sich zudem um retrospektive Single-Center-Studien, die in der Regel geringere Fallzahlen aufweisen als Multi-Center-Studien. Eine weitere Einschränkung besteht darin, dass die MRA-Cut-off-Werte von van der Werf et al., die für alle Kohorten verwendet wurden, nicht anhand von kontrastverstärkten CT-Aufnahmen definiert wurden. Es könnten entsprechend PatientInnen mit niedriger Muskeldichte durch das Kontrastmittel verfälscht als noch oberhalb der fünften Perzentile eingeordnet worden sein. Jedoch wurden hinsichtlich der Überlebensanalyse zusätzlich auch Kaplan-Meier-Kurven jeweils anhand der medianen MRA des Kollektivs angefertigt. Außerdem wurden in sämtlichen untersuchten Kohorten ausschließlich CT-Aufnahmen in portalvenöser Phase verwendet, sodass der Einfluss auf die Ergebnisse der verschiedenen Kollektive derselbe wäre und die Vergleichbarkeit zwischen den Arbeiten diesbezüglich gewährleistet sein sollte. Da im klinischen Alltag überdies häufig kontrastverstärkte Aufnahmen angefertigt werden, ist es ebenfalls eine wichtige Erkenntnis, dass auch starke Assoziationen zwischen metrischen MRA-Werten in kontrastverstärkten CT-Aufnahmen und den post-operativen Komplikationen sowie dem Überleben bestehen.

Eine weitere Einschränkung betrifft fehlende Daten vor allem in der Kohorte 3 mit COVID-19-Erkrankung. So konnte in dieser Kohorte beispielsweise die Körpergröße von 14 PatientInnen nicht erhoben werden. Dies reduzierte die Zahl der PatientInnen, für die der SMI berechnet und ausgewertet werden konnte, zusätzlich. Ohnehin konnte für diese Kohorte eine deutlich geringere Anzahl (n = 46) PatientInnen inkludiert werden, da nur COVID-19-PatientInnen mit schweren Krankheitsverläufen oder Komplikationen sowohl CT-Thorax- als auch CT-Abdomen-Aufnahmen erhalten. Umso wichtiger war es jedoch, Erkenntnisse zu gewinnen, wie von Thorax-CT-Aufnahmen auf die etablierten abdominellen Muskelparameter geschlossen werden kann, um auch für PatientInnen, die nur eine CT-Untersuchung des Thorax erhalten, eine Sarkopenie-Diagnostik zu ermöglichen und das Outcome durch gezielte Therapie positiv beeinflussen zu können.

4.6 Schlussfolgerungen

Zusammenfassend zeigt sich, dass in der Sarkopenie-Diagnostik anhand von CT-Untersuchungen neben dem SMI auch die MRA bestimmt werden sollte, da in PatientInnen nach chirurgischer Therapie die MRA eine größere Aussagekraft hinsichtlich der Komplikationen und des postoperativen Verlaufs aufwies. Im Rahmen von Studien sollten neben der cut-off-basierten Sarkopenie-Diagnostik auch kontinuierliche metrische Methoden genutzt werden, da sie eine stärkere Assoziation zu den Komplikationen und dem Überleben zeigten. Außerdem konnte eine gute Prädiktion von lumbalen CT-Biomarkern wie dem SMI und der MRA durch thorakale Messungen demonstriert werden, was die Nutzung von Thorax-CT-Aufnahmen zur Sarkopenie-Diagnostik ermöglicht. PatientInnen mit Thorax-CT-Aufnahmen könnten so von den langjährigen Erfahrungen hinsichtlich der lumbalen Messerwerte und einer frühzeitigen Sarkopenie-Therapie profitieren.

Schlussendlich zeigt sich, dass verfügbare CT-Aufnahmen routinemäßig zur Sarkopenie-Diagnostik genutzt werden sollten, um das Risiko einer Sarkopenie abzuschätzen und rechtzeitig therapeutische Maßnahmen einzuleiten.

4.7 Wissenschaftlicher Ausblick

Zukünftig sollte in sämtlichen Studien zu CT-Body-Composition-Messungen die Verwendung von Kontrastmittel – inklusive falls zutreffend der Kontrastmittelphase – transparent kommuniziert werden. Zudem sollten Muskelgruppen entsprechend der aktuellen Empfehlungen ausgewählt und empfohlene muskelspezifische Grenzwerte verwendet werden, um die Ergebnisse verschiedener Populationen besser vergleichen zu können (Poltronieri et al., 2020). Es liegt nahe, dass insbesondere die Muskelqualität prognostische Relevanz für PatientInnen hinsichtlich der postoperativen Komplikationen und des Überlebens aufweist, weshalb diesbezüglich weitere Untersuchungen erfolgen werden. Zudem sollte sich in zukünftigen Studien neben der cut-off-basierten auch eine kontinuierliche Auswertung metrischer Messwerte etablieren, um einen Informationsverlust durch Cut-off-Werte zu verhindern. Der Zusammenhang zwischen den Muskelparametern auf Thorax- und Abdomen-CT-Aufnahmen sollte in größeren Kohorten weiter validiert werden, sodass PatientInnen mit Thorax-CT-Aufnahmen von den weitreichenden Erfahrungen mit lumbalen Muskelparametern profitieren. Bisher ist die Diagnostik der Sarkopenie durch die Auswertung von CT-Aufnahmen zeitintensiv und erfolgt nur durch geschulte RadiologInnen mithilfe spezieller Programme. Die aktuellen Entwicklungen hinsichtlich künstlicher Intelligenz könnten die Auswertung zukünftig durch automatisierte Methoden breitflächig etablieren.

5. Zusammenfassung

Einleitung: Zur diagnostischen Sicherung einer Sarkopenie haben sich verschiedene radiologische CT-Biomarker zur Bestimmung der Muskelmasse und der Muskelqualität sowie verschiedene Cut-off-Werte etabliert. Am besten sind Messungen in CT-Aufnahmen auf Höhe des dritten Lendenwirbelkörpers (LWK 3) untersucht, wohingegen nur wenig Erfahrung hinsichtlich von Messungen in Thorax-CT-Aufnahmen vorliegt.

Zielsetzung: Ziel dieser Arbeit war die Evaluation der Eignung von cut-off-basierten Klassifikationssystemen gegenüber einer alternativen Auswertung der metrischen Messwerte der CT-Muskelquantität und -qualität für die Vorhersage des klinischen Verlaufs von PatientInnen mit Tumorerkrankung nach chirurgischer Therapie sowie von COVID-19-IntensivpatientInnen. Ein weiteres Ziel war es herauszufinden, ob Messungen der Muskelparameter in Thorax-CT-Aufnahmen eine Prädiktion der Werte in Abdomen-CT-Aufnahmen zulassen.

Methodik: Es wurden drei separate Arbeiten in einer Kohorte mit Hemihepatektomie, mit Operation bei kolorektalem Karzinom und mit IntensivpatientInnen mit COVID-19-Erkrankung durchgeführt. In sämtlichen Kohorten wurde auf transversalen CT-Aufnahmen auf Höhe von LWK 3 die Skelettmuskelfläche (SMA), der Skelettmuskelindex (SMI) und die Muskeldichte (MRA) bestimmt. In den untersuchten IntensivpatientInnen, die CT-Aufnahmen des Thorax und des Abdomens erhielten, wurden zudem die SMA, die MRA und die Fett-zu-Muskel-Ratio (FMR) auf Höhe des zwölften Brustwirbelkörpers (BWK 12) bestimmt. Die statistische Auswertung erfolgte mittels Korrelationen, multipler linearer und logistischer Regressionen, Cox-Regressionsanalysen, Korrelationskoeffizienten nach Pearson, Bland-Altman-Analysen und dem Intraklassen-Korrelationskoeffizienten.

Ergebnisse: Der SMI erwies sich nicht als geeigneter radiologischer CT-Biomarker, um postoperative PatientInnen mit erhöhtem Risikoprofil zu detektieren. Hingegen eignete sich die MRA in Kohorte 1 und 2 gut, um postoperative Komplikationen und ein reduziertes Überleben vorherzusagen. In IntensivpatientInnen konnte weder für den SMI noch für die MRA ein Zusammenhang zum Krankheitsverlauf gefunden werden. Es zeigte sich, dass für die metrischen MRA-Werte eine stärkere Assoziation zum postoperativen Krankheitsverlauf bestand als für die cut-off-basierte

Auswertung der MRA. Für den SMI lieferten beide Auswertungsmethoden keine signifikanten Ergebnisse. Die gemessenen Muskelparameter in Thorax-CT-Aufnahmen ließen eine Prädiktion der Werte auf abdomineller Ebene zu.

Schlussfolgerung: Anhand von drei untersuchten Kohorten erwies sich die Muskelqualität (MRA) besser geeignet als die Muskelquantität (SMI), um eine Prognose für den klinischen Verlauf vorherzusagen. Es konnten auch mithilfe von Thorax-CT-Aufnahmen Rückschlüsse auf die Muskelparameter auf abdomineller Ebene gezogen werden.

Introduction: For sarcopenia diagnostics, CT muscle mass and CT muscle density serve as radiological biomarkers. Multiple different cut-off values for CT muscle mass and density have been proposed. Commonly, measurements are performed at the height of the lumbar vertebral level 3 (L3).

Purpose: The aim of this work was to compare the predictive value of cut-off-based classification systems to analyses of metric measurement values of muscle quantity and quality. Also, we aimed to evaluate whether measurements of muscle parameters in thoracic CT scans allow the prediction of the well-established abdominal muscle values.

Method: This work was based on three different studies in a cohort of patients with major hepatectomy, with resection for colorectal cancer and patients with COVID-19 in intensive care. For all cohorts, the skeletal muscle area (SMA), the skeletal muscle index (SMI), and the muscle radiodensity attenuation (MRA) were measured at the level of L3. In patients of cohort 3, who received CT scans of the thorax and abdomen, the SMA, MRA and fat to muscle ratio (FMR) were also measured at the thoracic vertebral level 12. Statistical analysis included correlation analyses, multi-variable linear and logistic regression analyses, cox regression analyses, Bland-Altman analyses and the intraclass correlation coefficient.

Results: The SMI did not prove to be a good radiological biomarker for detecting postoperative patients with an increased risk profile, while the MRA showed better results. In intensive care patients no correlation with the length of stay and survival was found for either the SMI or the MRA. It was found that there was a stronger correlation between the metric MRA measurements and the postoperative

complications and survival than for the cut-off-based evaluation of the MRA. Neither evaluation method provided significant results for the SMI. The measured muscle parameters in thoracic CT scans allowed the prediction of the established values at the abdominal level.

Conclusion: In this work, muscle quality (MRA) proved to be a more suitable radiological biomarker than muscle quantity (SMI) for predicting postoperative complications and survival in different patient populations. It was possible to predict abdominal muscle parameters by using measurements on the thoracic level.

6. Abkürzungsverzeichnis

BMI	<i>Body-Mass-Index</i>
BWK	<i>Brustwirbelkörper</i>
CCI	<i>Charlson Comorbidity Index, englisch für Charlson-Komorbiditätsindex</i>
COVID-19	<i>Coronavirus disease 2019</i>
CT	<i>Computertomographie</i>
DICOM	<i>Digital Imaging and Communications in Medicine</i>
ECMO	<i>Extracorporeal Membrane Oxygenation, englisch für Extrakorporale Membranoxygenierung</i>
EWGSOP2	<i>European Working Group on Sarcopenia in Older People 2</i>
FMR	<i>Fat-to-muscle ratio, englisch für Fett-zu-Muskel-Ratio</i>
HR	<i>Hazard Ratio</i>
HU	<i>Hounsfield Units, englisch für Hounsfield-Einheiten</i>
ICC	<i>Intraclass Correlation Coefficient, englisch für Intraklassenkorrelationskoeffizient</i>
ICD-10-CM	<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision, Clinical Modification</i>
IWGS	<i>International Working Group of Sarcopenia</i>
KI	<i>Konfidenzintervall</i>
LWK	<i>Lendenwirbelkörper</i>
Md	<i>Median</i>
MRA	<i>Muscle Radiodensity Attenuation = Muskeldichte</i>
MRT	<i>Magnetresonanztomographie</i>
OP	<i>Operation</i>
OR	<i>Odds Ratio</i>
PACS	<i>Picture Archiving and Communication System, englisch für Bildarchivierungs- und Kommunikationssystem</i>
ROI	<i>Region of Interest = Messregion</i>
S.	<i>Seite</i>

SARS-CoV-2..... *Severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2*
SD *Standard Deviation, englisch für Standardabweichung*
SMA *Skeletal Muscle Area, englisch für Skelettmuskelfläche*
SMI..... *Skelettmuskelindex*
UICC *Union for International Cancer Control*

7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Flussdiagramm der Patientenselektion in Kohorte 1.....	9
Abbildung 2 Flussdiagramm der Patientenselektion in Kohorte 2.....	10
Abbildung 3 Flussdiagramm der Patientenselektion in Kohorte 3.....	12
Abbildung 4 Bestimmung der CT-Biomarker SMA, SMI und MRA in computertomographischen Aufnahmen auf Höhe von Lendenwirbelkörper 3	17
Abbildung 5 Bestimmung der CT-Biomarker SMA, MRA und FMR in computertomographischen Aufnahmen auf Höhe von Brustwirbelkörper 12.....	19
Abbildung 6 Verteilung der metrischen Muskelparameter und cut-off-basierten Sarkopenie-Klassifikation in Kohorte 1	27
Abbildung 7 Kaplan-Meier-Kurven in Kohorte 1	31
Abbildung 8 Verteilung der metrischen Muskelparameter und cut-off-basierten Sarkopenie-Klassifikation in Kohorte 2	35
Abbildung 9 Kaplan-Meier-Kurven in Kohorte 2.....	38
Abbildung 10 Verteilung der metrischen Muskelparameter und cut-off-basierten Sarkopenie-Klassifikation in Kohorte 3	42
Abbildung 11 Streudiagramme mit geschätzten Regressionsgeraden der linearen Regression in Kohorte 3	45

8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Clavien-Dindo-Klassifikation	13
Tabelle 2 Charlson-Komorbiditätsindex	14
Tabelle 3 Patientencharakteristika Kohorte 1	24
Tabelle 4 Ergebnisse der multiplen linearen Regression hinsichtlich der Prädiktion von Komplikationen nach Clavien-Dindo durch kontinuierlich-metrische Muskelparameter und cut-off-basierte Sarkopenie-Klassifikation sowie den adjustierenden Faktoren in Kohorte 1	29
Tabelle 5 Patientencharakteristika Kohorte 2	32
Tabelle 6 Ergebnisse der multiplen linearen Regression hinsichtlich der Prädiktion von Komplikationen nach Clavien-Dindo durch kontinuierlich-metrische Muskelparameter und cut-off-basierte Sarkopenie-Klassifikation sowie den adjustierenden Faktoren in Kohorte 2	37
Tabelle 7 Patientencharakteristika Kohorte 3	40
Tabelle 8 Ergebnisse der multiplen linearen Regression mit CT-Muskelparametern auf Höhe von BWK 12 als unabhängige Variablen sowie den adjustierenden Faktoren Geschlecht, Alter und BMI zur Prädiktion der Werte auf Höhe von LWK 3 in Kohorte 3	44
Tabelle 9 Ergebnisse der Analysen der invasiven Beatmungsrates, der Länge des Krankenhausaufenthalts und des Gesamtüberlebens in Kohorte 3	46

9. Literaturverzeichnis

- ABBASS, T., DOLAN, R. D., LAIRD, B. J. & MCMILLAN, D. C. (2019) The Relationship between Imaging-Based Body Composition Analysis and the Systemic Inflammatory Response in Patients with Cancer: A Systematic Review. *Cancers (Basel)*, 11.
- ANKER, S. D., MORLEY, J. E. & VON HAEHLING, S. (2016) Welcome to the ICD-10 code for sarcopenia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 7, 512-514.
- ASAI, Y., YAMAGUCHI, J., MIZUNO, T., ONOE, S., WATANABE, N., IGAMI, T., UEHARA, K., YOKOYAMA, Y. & EBATA, T. (2023) Impact of preoperative muscle mass and quality on surgical outcomes in patients undergoing major hepatectomy for perihilar cholangiocarcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 30, 202-211.
- AUBREY, J., ESFANDIARI, N., BARACOS, V. E., BUTEAU, F. A., FRENETTE, J., PUTMAN, C. T. & MAZURAK, V. C. (2014) Measurement of skeletal muscle radiation attenuation and basis of its biological variation. *Acta Physiol (Oxf)*, 210, 489-97.
- BARACOS, V. E. (2017) Psoas as a sentinel muscle for sarcopenia: a flawed premise. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 8, 527-528.
- BAUMGARTNER, R. N., KOEHLER, K. M., GALLAGHER, D., ROMERO, L., HEYMSFIELD, S. B., ROSS, R. R., GARRY, P. J. & LINDEMAN, R. D. (1998) Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol*, 147, 755-63.
- BEGINI, P., GIGANTE, E., ANTONELLI, G., CARBONETTI, F., IANNICELLI, E., ANANIA, G., IMPERATRICE, B., PELLICELLI, A. M., FAVE, G. D. & MARIGNANI, M. (2017) Sarcopenia predicts reduced survival in patients with hepatocellular carcinoma at first diagnosis. *Ann Hepatol*, 16, 107-114.
- BROWN, J. C., HARHAY, M. O. & HARHAY, M. N. (2016) Sarcopenia and mortality among a population-based sample of community-dwelling older adults. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 7, 290-8.
- CARVALHO, A. L. M., GONZALEZ, M. C., SOUSA, I. M., DAS VIRGENS, I. P. A., MEDEIROS, G. O. C., OLIVEIRA, M. N., DANTAS, J. & TRUSSARDI FAYH, A. P. (2021) Low skeletal muscle radiodensity is the best predictor for short-term major surgical complications in gastrointestinal surgical cancer: A cohort study. *PLoS One*, 16, e0247322.
- CHARLSON, M. E., POMPEI, P., ALES, K. L. & MACKENZIE, C. R. (1987) A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*, 40, 373-83.
- CHOI, Y., OH, D. Y., KIM, T. Y., LEE, K. H., HAN, S. W., IM, S. A., KIM, T. Y. & BANG, Y. J. (2015) Skeletal Muscle Depletion Predicts the Prognosis of Patients with Advanced Pancreatic Cancer Undergoing Palliative Chemotherapy, Independent of Body Mass Index. *PLoS One*, 10, e0139749.
- CRUZ-JENTOFT, A. J., BAEYENS, J. P., BAUER, J. M., BOIRIE, Y., CEDERHOLM, T., LANDI, F., MARTIN, F. C., MICHEL, J. P., ROLLAND, Y., SCHNEIDER, S. M., TOPINKOVA, E., VANDEWOUDE, M., ZAMBONI, M. & EUROPEAN WORKING GROUP ON SARCOPENIA IN OLDER, P. (2010) Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the

- European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*, 39, 412-23.
- CRUZ-JENTOFT, A. J., BAHAT, G., BAUER, J., BOIRIE, Y., BRUYÈRE, O., CEDERHOLM, T., COOPER, C., LANDI, F., ROLLAND, Y., SAYER, A. A., SCHNEIDER, S. M., SIEBER, C. C., TOPINKOVA, E., VANDEWOUDE, M., VISSER, M. & ZAMBONI, M. (2019) Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*, 48, 16-31.
- DE BUYSER, S. L., PETROVIC, M., TAES, Y. E., TOYE, K. R., KAUFMAN, J. M., LAPAUW, B. & GOEMAERE, S. (2016) Validation of the FNIH sarcopenia criteria and SOF frailty index as predictors of long-term mortality in ambulatory older men. *Age Ageing*, 45, 602-8.
- DERSTINE, B. A., HOLCOMBE, S. A., ROSS, B. E., WANG, N. C., SU, G. L. & WANG, S. C. (2018) Skeletal muscle cutoff values for sarcopenia diagnosis using T10 to L5 measurements in a healthy US population. *Sci Rep*, 8, 11369.
- DEUTSCHE FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT (2019) *Leitlinien zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis*. Bonn. [Online im Internet] URL: https://www.dfg.de/download/pdf/foerderung/rechtliche_rahmenbedingungen/gute_wissenschaftliche_praxis/kodex_gwp.pdf [Letzter Zugriff: 24.03.2024].
- DINDO, D., DEMARTINES, N. & CLAVIEN, P. A. (2004) Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*, 240, 205-13.
- ENGLESBE, M. J., PATEL, S. P., HE, K., LYNCH, R. J., SCHAUBEL, D. E., HARBAUGH, C., HOLCOMBE, S. A., WANG, S. C., SEGEV, D. L. & SONNENDAY, C. J. (2010) Sarcopenia and mortality after liver transplantation. *J Am Coll Surg*, 211, 271-8.
- ETHGEN, O., BEAUDART, C., BUCKINX, F., BRUYÈRE, O. & REGINSTER, J. Y. (2017) The Future Prevalence of Sarcopenia in Europe: A Claim for Public Health Action. *Calcified tissue international*, 100, 229-234.
- FIELDING, R. A., VELLAS, B., EVANS, W. J., BHASIN, S., MORLEY, J. E., NEWMAN, A. B., ABELLAN VAN KAN, G., ANDRIEU, S., BAUER, J., BREUILLE, D., CEDERHOLM, T., CHANDLER, J., DE MEYNARD, C., DONINI, L., HARRIS, T., KANNT, A., KEIME GUIBERT, F., ONDER, G., PAPANICOLAOU, D., ROLLAND, Y., ROOKS, D., SIEBER, C., SOUHAMI, E., VERLAAN, S. & ZAMBONI, M. (2011) Sarcopenia: an undiagnosed condition in older adults. Current consensus definition: prevalence, etiology, and consequences. International working group on sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc*, 12, 249-56.
- FUJIWARA, N., NAKAGAWA, H., KUDO, Y., TATEISHI, R., TAGURI, M., WATADANI, T., NAKAGOMI, R., KONDO, M., NAKATSUKA, T., MINAMI, T., SATO, M., UCHINO, K., ENOOKU, K., KONDO, Y., ASAOKA, Y., TANAKA, Y., OHTOMO, K., SHIINA, S. & KOIKE, K. (2015) Sarcopenia, intramuscular fat deposition, and visceral adiposity independently predict the outcomes of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*, 63, 131-40.
- GARIBALLA, S. & ALESSA, A. (2013) Sarcopenia: prevalence and prognostic significance in hospitalized patients. *Clin Nutr*, 32, 772-6.

- GOMEZ-PEREZ, S. L., HAUS, J. M., SHEEAN, P., PATEL, B., MAR, W., CHAUDHRY, V., MCKEEVER, L. & BRAUNSCHEWIG, C. (2016) Measuring Abdominal Circumference and Skeletal Muscle From a Single Cross-Sectional Computed Tomography Image: A Step-by-Step Guide for Clinicians Using National Institutes of Health ImageJ. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 40, 308-18.
- HARIMOTO, N., SHIRABE, K., YAMASHITA, Y. I., IKEGAMI, T., YOSHIZUMI, T., SOEJIMA, Y., IKEDA, T., MAEHARA, Y., NISHIE, A. & YAMANAKA, T. (2013) Sarcopenia as a predictor of prognosis in patients following hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg*, 100, 1523-30.
- HE, J., LUO, W., HUANG, Y., SONG, L. & MEI, Y. (2023) Sarcopenia as a prognostic indicator in colorectal cancer: an updated meta-analysis. *Front Oncol*, 13, 1247341.
- HIGASHI, T., HAYASHI, H., TAKI, K., SAKAMOTO, K., KUROKI, H., NITTA, H., HASHIMOTO, D., CHIKAMOTO, A., BEPPU, T. & BABA, H. (2016) Sarcopenia, but not visceral fat amount, is a risk factor of postoperative complications after major hepatectomy. *Int J Clin Oncol*, 21, 310-319.
- HOPKINS, J. J., SKUBLENY, D., BIGAM, D. L., BARACOS, V. E., EURICH, D. T. & SAWYER, M. B. (2018) Barriers to the Interpretation of Body Composition in Colorectal Cancer: A Review of the Methodological Inconsistency and Complexity of the CT-Defined Body Habitus. *Ann Surg Oncol*, 25, 1381-1394.
- HUANG, D. D., ZHOU, C. J., WANG, S. L., MAO, S. T., ZHOU, X. Y., LOU, N., ZHANG, Z., YU, Z., SHEN, X. & ZHUANG, C. L. (2017) Impact of different sarcopenia stages on the postoperative outcomes after radical gastrectomy for gastric cancer. *Surgery*, 161, 680-693.
- JIANG, T., LIN, T., SHU, X., SONG, Q., DAI, M., ZHAO, Y., HUANG, L., TU, X. & YUE, J. (2022) Prevalence and prognostic value of preexisting sarcopenia in patients with mechanical ventilation: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*, 26, 140.
- KOBAYASHI, A., KAIDO, T., HAMAGUCHI, Y., OKUMURA, S., SHIRAI, H., YAO, S., KAMO, N., YAGI, S., TAURA, K., OKAJIMA, H. & UEMOTO, S. (2019) Impact of Sarcopenic Obesity on Outcomes in Patients Undergoing Hepatectomy for Hepatocellular Carcinoma. *Ann Surg*, 269, 924-931.
- KOTTLORS, J., ZOPFS, D., FERVERS, P., BREMM, J., ABDULLAYEV, N., MAINTZ, D., TRITT, S. & PERSIGHEHL, T. (2020) Body composition on low dose chest CT is a significant predictor of poor clinical outcome in COVID-19 disease - A multicenter feasibility study. *Eur J Radiol*, 132, 109274.
- KOU, H. W., YEH, C. H., TSAI, H. I., HSU, C. C., HSIEH, Y. C., CHEN, W. T., CHENG, H. T., YU, M. C. & LEE, C. W. (2019) Sarcopenia is an effective predictor of difficult-to-wean and mortality among critically ill surgical patients. *PLoS One*, 14, e0220699.
- KROH, A., USCHNER, D., LODEWICK, T., EICKHOFF, R. M., SCHÖNING, W., ULMER, F. T., NEUMANN, U. P. & BINNEBÖSEL, M. (2019) Impact of body composition on survival and morbidity after liver resection in hepatocellular carcinoma patients. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 18, 28-37.
- LIEFFERS, J. R., BATHE, O. F., FASSBENDER, K., WINGET, M. & BARACOS, V. E. (2012) Sarcopenia is associated with postoperative infection and delayed recovery from colorectal cancer resection surgery. *Br J Cancer*, 107, 931-6.

- MARTIN, L., BIRDSSELL, L., MACDONALD, N., REIMAN, T., CLANDININ, M. T., MCCARGAR, L. J., MURPHY, R., GHOSH, S., SAWYER, M. B. & BARACOS, V. E. (2013) Cancer cachexia in the age of obesity: skeletal muscle depletion is a powerful prognostic factor, independent of body mass index. *J Clin Oncol*, 31, 1539-47.
- MIYAMOTO, Y., BABA, Y., SAKAMOTO, Y., OHUCHI, M., TOKUNAGA, R., KURASHIGE, J., HIYOSHI, Y., IWAGAMI, S., YOSHIDA, N., YOSHIDA, M., WATANABE, M. & BABA, H. (2015) Sarcopenia is a Negative Prognostic Factor After Curative Resection of Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol*, 22, 2663-8.
- MOISEY, L. L., MOURTZAKIS, M., COTTON, B. A., PREMJI, T., HEYLAND, D. K., WADE, C. E., BULGER, E. & KOZAR, R. A. (2013) Skeletal muscle predicts ventilator-free days, ICU-free days, and mortality in elderly ICU patients. *Crit Care*, 17, R206.
- MOURTZAKIS, M., PRADO, C. M., LIEFFERS, J. R., REIMAN, T., MCCARGAR, L. J. & BARACOS, V. E. (2008) A practical and precise approach to quantification of body composition in cancer patients using computed tomography images acquired during routine care. *Appl Physiol Nutr Metab*, 33, 997-1006.
- MÜLLER, L., MENTIL, N., STAUB, N., GRIOT, S., OLPE, T., BURN, F., SCHINDERA, S., MUELLER, B., SCHUETZ, P., STANGA, Z. & BAUMGARTNER, A. (2023) Association of Thoracic Skeletal Muscle Index with Clinical Outcome and Response to Nutritional Interventions in Patients at Risk of Malnutrition-Secondary Analysis of a Randomized Trial. *Nutrients*, 15.
- NEMEC, U., HEIDINGER, B., SOKAS, C., CHU, L. & EISENBERG, R. L. (2017) Diagnosing Sarcopenia on Thoracic Computed Tomography: Quantitative Assessment of Skeletal Muscle Mass in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Acad Radiol*, 24, 1154-1161.
- PANTHOFER, A. M., OLSON, S. L., HARRIS, D. G. & MATSUMURA, J. S. (2019) Derivation and validation of thoracic sarcopenia assessment in patients undergoing thoracic endovascular aortic repair. *J Vasc Surg*, 69, 1379-1386.
- PESSIA, B., ROMANO, L., CARLEI, F., LAZZARI, S., VICENTINI, V., GIULIANI, A. & SCHIETROMA, M. (2021) Preoperative sarcopenia predicts survival after hepatectomy for colorectal metastases: a prospective observational study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 25, 5619-5624.
- PETERMANN-ROCHA, F., BALNTZI, V., GRAY, S. R., LARA, J., HO, F. K., PELL, J. P. & CELIS-MORALES, C. (2022) Global prevalence of sarcopenia and severe sarcopenia: a systematic review and meta-analysis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 13, 86-99.
- POLTRONIERI, T. S., DE PAULA, N. S. & CHAVES, G. V. (2020) Assessing skeletal muscle radiodensity by computed tomography: An integrative review of the applied methodologies. *Clin Physiol Funct Imaging*, 40, 207-223.
- PRADO, C. M., LIEFFERS, J. R., MCCARGAR, L. J., REIMAN, T., SAWYER, M. B., MARTIN, L. & BARACOS, V. E. (2008) Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study. *Lancet Oncol*, 9, 629-35.

- PRAKASH, K., SAM, A. F., K, N. & TANDON, N. (2022) Effect of Preoperative Sarcopenia, Malnutrition and Functional status on Postoperative Morbidity Following Liver Transplantation. *Prog Transplant*, 32, 345-350.
- RAHEMI, H., NIGAM, N. & WAKELING, J. M. (2015) The effect of intramuscular fat on skeletal muscle mechanics: implications for the elderly and obese. *J R Soc Interface*, 12, 20150365.
- RILEY, R. D., COLE, T. J., DEEKS, J., KIRKHAM, J. J., MORRIS, J., PERERA, R., WADE, A. & COLLINS, G. S. (2022) On the 12th Day of Christmas, a Statistician Sent to Me. *Bmj*, 379, e072883.
- ROLLINS, K. E., GOPINATH, A., AWWAD, A., MACDONALD, I. A. & LOBO, D. N. (2020) Computed tomography-based psoas skeletal muscle area and radiodensity are poor sentinels for whole L3 skeletal muscle values. *Clin Nutr*, 39, 2227-2232.
- ROLLINS, K. E., JAVANMARD-EMAMGHISSI, H., AWWAD, A., MACDONALD, I. A., FEARON, K. C. H. & LOBO, D. N. (2017) Body composition measurement using computed tomography: Does the phase of the scan matter? *Nutrition*, 41, 37-44.
- ROSENBERG, I. H. (1997) Sarcopenia: origins and clinical relevance. *J Nutr*, 127, 990S-991S.
- RUTTEN, I. J. G., UBACHS, J., KRUITWAGEN, R., BEETS-TAN, R. G. H., OLDE DAMINK, S. W. M. & VAN GORP, T. (2017) Psoas muscle area is not representative of total skeletal muscle area in the assessment of sarcopenia in ovarian cancer. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 8, 630-638.
- SABEL, M. S., LEE, J., CAI, S., ENGLERBE, M. J., HOLCOMBE, S. & WANG, S. (2011) Sarcopenia as a prognostic factor among patients with stage III melanoma. *Ann Surg Oncol*, 18, 3579-85.
- SCHAUPP, A., MARTINI, S., SCHMIDMAIER, R. & DREY, M. (2021) [Diagnostic and therapeutic approach to sarcopenia]. *Z Gerontol Geriatr*, 54, 717-724.
- SCHNEIDER, M., HÜBNER, M., BECCE, F., KOERFER, J., COLLINOT, J. A., DEMARTINES, N., HAHNLOSER, D., GRASS, F. & MARTIN, D. (2021) Sarcopenia and major complications in patients undergoing oncologic colon surgery. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 12, 1757-1763.
- SHACHAR, S. S., WILLIAMS, G. R., MUSS, H. B. & NISHIJIMA, T. F. (2016) Prognostic value of sarcopenia in adults with solid tumours: A meta-analysis and systematic review. *European Journal of Cancer*, 57, 58-67.
- SHAFIEE, G., KESHTKAR, A., SOLTANI, A., AHADI, Z., LARIJANI, B. & HESHMAT, R. (2017) Prevalence of sarcopenia in the world: a systematic review and meta-analysis of general population studies. *Journal of diabetes and metabolic disorders*, 16, 21-21.
- SHEN, W., PUNYANITYA, M., WANG, Z., GALLAGHER, D., ST-ONGE, M. P., ALBU, J., HEYMSFIELD, S. B. & HESHKA, S. (2004) Total body skeletal muscle and adipose tissue volumes: estimation from a single abdominal cross-sectional image. *J Appl Physiol (1985)*, 97, 2333-8.
- SIPILÄ, S. & SUOMINEN, H. (1993) Muscle ultrasonography and computed tomography in elderly trained and untrained women. *Muscle Nerve*, 16, 294-300.
- SUN, G., LI, Y., PENG, Y., LU, D., ZHANG, F., CUI, X., ZHANG, Q. & LI, Z. (2018) Can sarcopenia be a predictor of prognosis for patients with non-metastatic

- colorectal cancer? A systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis*, 33, 1419-1427.
- SUN, L., MA, H., DU, G., FAN, D., LIU, J., WANG, X., ZHANG, W., LIU, B. & YIN, F. (2022) Low Skeletal Muscle Area at the T12 Paravertebral Level as a Prognostic Marker for Community-Acquired Pneumonia. *Acad Radiol*, 29, e205-e210.
- TAKAGI, K., YAGI, T., YOSHIDA, R., SHINOURA, S., UMEDA, Y., NOBUOKA, D., KUISE, T., WATANABE, N. & FUJIWARA, T. (2016) Sarcopenia and American Society of Anesthesiologists Physical Status in the Assessment of Outcomes of Hepatocellular Carcinoma Patients Undergoing Hepatectomy. *Acta Med Okayama*, 70, 363-370.
- TREJO-AVILA, M., BOZADA-GUTIÉRREZ, K., VALENZUELA-SALAZAR, C., HERRERA-ESQUIVEL, J. & MORENO-PORTILLO, M. (2021) Sarcopenia predicts worse postoperative outcomes and decreased survival rates in patients with colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis*, 36, 1077-1096.
- VAN DER WERF, A., DEKKER, I. M., MEIJERINK, M. R., WIERDSMA, N. J., DE VAN DER SCHUEREN, M. A. E. & LANGIUS, J. A. E. (2018a) Skeletal muscle analyses: agreement between non-contrast and contrast CT scan measurements of skeletal muscle area and mean muscle attenuation. *Clin Physiol Funct Imaging*, 38, 366-372.
- VAN DER WERF, A., LANGIUS, J. A. E., DE VAN DER SCHUEREN, M. A. E., NURMOHAMED, S. A., VAN DER PANT, K., BLAUWHOFF-BUSKERMOLEN, S. & WIERDSMA, N. J. (2018b) Percentiles for skeletal muscle index, area and radiation attenuation based on computed tomography imaging in a healthy Caucasian population. *Eur J Clin Nutr*, 72, 288-296.
- VAN DIJK, D. P., BAKENS, M. J., COOLSEN, M. M., RENSEN, S. S., VAN DAM, R. M., BOURS, M. J., WEIJENBERG, M. P., DEJONG, C. H. & OLDE DAMINK, S. W. (2017) Low skeletal muscle radiation attenuation and visceral adiposity are associated with overall survival and surgical site infections in patients with pancreatic cancer. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 8, 317-326.
- VAN WIJK, L., VAN DUINHOVEN, S., LIEM, M. S. L., BOUMAN, D. E., VIDDELEER, A. R. & KLAASE, J. M. (2021) Risk factors for surgery-related muscle quantity and muscle quality loss and their impact on outcome. *Eur J Med Res*, 26, 36.
- VORON, T., TSELIKAS, L., PIETRASZ, D., PIGNEUR, F., LAURENT, A., COMPAGNON, P., SALLOUM, C., LUCIANI, A. & AZOULAY, D. (2015) Sarcopenia Impacts on Short- and Long-term Results of Hepatectomy for Hepatocellular Carcinoma. *Ann Surg*, 261, 1173-83.
- WAHLEN, B. M., MEKKODATHIL, A., AL-THANI, H. & EL-MENYAR, A. (2020) Impact of sarcopenia in trauma and surgical patient population: A literature review. *Asian J Surg*, 43, 647-653.
- WEIJS, P. J., LOOIJARD, W. G., DEKKER, I. M., STAPEL, S. N., GIRBES, A. R., OUDEMANS-VAN STRAATEN, H. M. & BEISHUIZEN, A. (2014) Low skeletal muscle area is a risk factor for mortality in mechanically ventilated critically ill patients. *Crit Care*, 18, R12.

- XIE, H., WEI, L., LIU, M., YUAN, G., TANG, S. & GAN, J. (2021) 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. *Langenbecks Arch Surg*, 406, 1775-1788.
- XU, L., JING, Y., ZHAO, C., ZHANG, Q., ZHAO, X., YANG, J., WU, L. & YANG, Y. (2020) Preoperative computed tomography-assessed skeletal muscle index is a novel prognostic factor in patients with hepatocellular carcinoma following hepatectomy: a meta-analysis. *J Gastrointest Oncol*, 11, 1040-1053.
- YABUSAKI, N., FUJII, T., YAMADA, S., SUZUKI, K., SUGIMOTO, H., KANDA, M., NAKAYAMA, G., KOIKE, M., FUJIWARA, M. & KODERA, Y. (2016) Adverse impact of low skeletal muscle index on the prognosis of hepatocellular carcinoma after hepatic resection. *Int J Surg*, 30, 136-42.
- YUAN, S. & LARSSON, S. C. (2023) Epidemiology of sarcopenia: Prevalence, risk factors, and consequences. *Metabolism*, 144, 155533.
- ZHAO, Z., BO, Z., YE, N., DONG, Y., XU, Y., WANG, B., YANG, F., LIU, L. & LIU, Z. (2024) Impact of sarcopenia on postoperative outcomes after hepatectomy in older patients with intrahepatic cholangiocarcinoma: A multicentre cohort study. *Liver Int*, 44, 155-168.

10. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Frau Dr. Isabel Molwitz, die mich über die gesamte Zeit eng betreut hat. Ihrer Zuversicht, Motivation und Geduld habe ich es zu verdanken, dass es mir gelungen ist, diese Arbeit fertig zu stellen.

Ganz herzlich möchte ich mich außerdem bei Herrn Professor Dr. Gerhard Adam für die Unterstützung bedanken.

Frau Linda Krause möchte ich ebenfalls danken, die mir meine Fragen in Bezug auf statistische Themen geduldig beantwortet hat.

Außerdem möchte ich mich bei den Kolleginnen und Kollegen der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie für die Zusammenarbeit bedanken.

Abschließend möchte ich mich bei meiner Familie und meinen Freunden und insbesondere bei meinen Eltern bedanken, die mich über den gesamten Zeitraum verständnisvoll in meinem Vorhaben unterstützt haben.

11. Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift:

.....*Laura Gerdes*.....