

**Myosteatose, quantifiziert als intramuskuläre
Fettfraktion, ist ein unabhängiger Prädiktor für das
Outcome von Patient*innen mit
Primär Sklerosierender Cholangitis**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades (Dr. med.)

der Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Maximiliane Charlotte Krüsken

aus Bonn

2026

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. Michael Praktiknjo
2. Gutachter: Prof. Dr. Daniel Kütting

Tag der Mündlichen Prüfung: 17.02.2026

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I des Universitätsklinikum Bonn

Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungsverzeichnis	4
1.	Deutsche Zusammenfassung	5
1.1	Einleitung	5
1.2	Material und Methoden	8
1.3	Ergebnisse	12
1.4	Diskussion	16
1.5	Zusammenfassung	19
1.6	Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung	20
2.	Veröffentlichung	23
3.	Erklärung zum Eigenanteil	24
4.	Publikation (PDF-Version)	25

Abkürzungsverzeichnis

IMFF	Intramuskuläre Fettfraktion
TFS	transplant-free survival, Transplantations-freies Überleben
PSC	Primär Sklerosierende Cholangitis
CT	Computertomografie
MRT	Magnetresonanztomografie
MRCP	Magnetresonanzcholangiopankreatikografie
ERCP	Endoskopische retrograde Cholangiopankreatikografie
CED	Chronisch entzündliche Darmerkrankung
LT	Lebertransplantation
BMI	Body Mass Index
MELD	Model of Endstage Liver Disease
lab-ReMELD-Na	Berechneter Refitted-MELD-Score
T2-TSE	T2-gewichtete Turbo-Spin-Echo-Sequenzen
SMA	Arteria mesenterica superior
CSA	cross-sectional area, beidseitige Querschnittsfläche
ROC	Receiver-Operating-Characteristics
FIB-4	Fibrose-4-Index

1. Deutsche Zusammenfassung

1.1 Einleitung

Die Primär Sklerosierende Cholangitis ist eine cholestatische Lebererkrankung, bei der eine chronische Entzündung und Destruktion der extra- sowie intrahepatischen Gallengänge besteht. Hierdurch kommt es zu einer fortschreitenden Vernarbung und Ummauerung der Gallenwege durch Bindegewebe. Es entstehen perlschnurartige Gangunregelmäßigkeiten und Stenosen der Gallenwege. Die Erkrankung verläuft zu Beginn oft asymptomatisch, später können sich durch die genannten Veränderungen Beschwerden wie Ikterus, unklare Oberbauchschmerzen, chronischer Juckreiz und Gewichtsverlust entwickeln. Diagnostiziert wird die Erkrankung durch die Zusammenschau aus Klinik, typischen Laborparametern und einer Bildgebung des Gallensystems. In der Regel eine MRCP oder ERCP-Untersuchung, in der die typischen Gallengangveränderungen dargestellt werden. Die Inzidenz der PSC liegt bei 1/100.000 pro Jahr. Männer sind doppelt so häufig betroffen wie Frauen. Die Erkrankung tritt meist zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr auf. Die chronisch-fortschreitende Lebererkrankung kann letztendlich zur biliären Zirrhose und zum Leberversagen führen (Dyson et al, 2019). Sie ist häufig mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (meist Colitis ulcerosa) und anderen autoimmunen Erkrankungen assoziiert. Zudem besteht ein deutlich erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines cholangiozellulären Karzinoms (Inzidenz 1,5 %/Jahr) und ebenso ein erhöhtes Risiko für kolorektale und Pankreaskarzinome. Die Therapie der PSC ist beschränkt auf die Behandlung der Symptome und die strenge Überwachung hinsichtlich der zahlreichen Komplikationen der Erkrankung. So stehen Medikamente zur Behandlung des Juckreizes und zur Senkung der Cholestaseparameter im Vordergrund. Bei den regelhaft auftretenden Gallengangsstrikturen wird mittels ERCP dilatiert oder eine Stenttherapie durchgeführt. Kommt es zu Cholangitiden, ist eine antibiotische Therapie indiziert. Bis heute existiert keine medikamentöse oder interventionelle kurative Therapie der PSC. Ebenso gibt es keine medikamentöse Therapie, die nachgewiesenermaßen das transplantationsfreie Überleben (TFS) der Patient*innen verlängert (Vesterhus et al., 2020). Eine Heilung der Erkrankung ist nicht möglich, ebenso wenig eine Verhinderung des Auftretens besagter

Karzinome. Das 10-Jahres-Überleben nach Diagnosestellung beträgt ca. 65 %. Ohne Lebertransplantation beträgt die mittlere Überlebenszeit 10-20 Jahre. Die einzige kurative Therapieoption stellt die Lebertransplantation dar.

Trotz dieser einzigartigen Stellung der Lebertransplantation bei der PSC bleibt die Entscheidung über den richtigen Zeitpunkt und die Auswahl von Patienten für eine LT bei PSC auch heute eine große Herausforderung. Denn auch für die Allokation existiert kein singulärer Parameter, der die Dringlichkeit einer Notwendigkeit für eine Organtransplantation einer Patientin/eines Patienten individuell widerspiegelt. Die Entscheidung, wer wann eine neue Leber bekommen soll, kann nicht leicht anhand eines objektivierbaren Wertes vorgenommen werden.

Der im klinischen Alltag häufig angewandte MELD-Score (Model for Endstage Liver Disease) beziehungsweise der aktualisierte lab-ReMED-Na-Score (berechneter Refitted MELD-Score) werden zur Darstellung des 3-Monats-Mortalitätsrisikos eines Patienten/einer Patientin angewandt. Hiermit soll die Dringlichkeit einer Lebertransplantation wiedergespiegelt werden. Der lab-ReMELD-Na-Score spiegelt jedoch bei einem Patienten/einer Patientin mit PSC das reale Mortalitätsrisiko nicht wider. Es gibt darüber hinaus zahlreiche weitere Scores zur Prognoseabschätzung (Mayo-Risk-Score, Amsterdam-Oxford-Score), eine Empfehlung für die Verwendung eines dieser Scores bei PSC-Patient*innen kann jedoch kaum gegeben werden (Strassburg et al., 2017).

Für viele chronische Erkrankungen und auch Lebererkrankungen wurden zuletzt Parameter der Körpermasse und -zusammensetzung als prognostische Faktoren identifiziert (Ebadi et al., 2020). Vor allem Parameter, die den Verlust von Muskelmasse, -kraft und Muskelfunktion beschreiben, gelten als Maß für die Gebrechlichkeit oder die körperliche Schwäche von Patient*innen. Sarkopenie ist definiert als der Verlust von Skelettmuskulatur und ist unter anderem assoziiert mit der Entwicklung eines akut-auf-chronischen Leberversagens bei dekompensierter Leberzirrhose (Praktiknjo et al., 2019).

Diskutiert wird neben der Sarkopenie auch der „signifikante Gewichtsverlust“ als prognostischer Parameter für Patient*innen mit PSC (Goldberg et al., 2016). Er ist definiert als der Verlust von >10 % des Körpergewichts in 12 Monaten. Dieser war bis vor kurzem Teil der Standardkriterien der Leberallokation bei PSC-Patient*innen (Richtlinie

gem. § 16 Abs. 1 S. 1 Nrn. 2 und 5 TPG für die Wartelistenführung und Organvermittlung zur Lebertransplantation, 2025).

Darüber hinaus existieren viele anthropometrische Werte, die Auskunft über den Ernährungsstatus und die körperliche Fitness von Patient*innen geben sollen und somit prognostische Bedeutung beim Verlauf chronischer Erkrankungen haben könnten. Nicht alle sind jedoch repräsentativ für die Muskelmasse eines Patienten/einer Patientin und somit nicht aussagekräftig, um als Prognosefaktor einer chronischen Erkrankung zu dienen. Im klinischen Alltag wird am häufigsten der BMI, also Körpergewicht pro Körperlänge zum Quadrat (kg/m^2) bestimmt. Dieser hat jedoch keinerlei Aussagekraft über die Komposition der Körpermasse, den Muskel- und den Fettanteil eines Individuums. Diese variieren bei gegebenem BMI je nach Alter, Geschlecht, Ethnie und individuellen Unterschieden (Borga et al., 2018). Während der BMI zwar mit dem Körperfettanteil korreliert, gibt er keine Auskunft über die tatsächliche Verteilung des Fettgewebes im Körper. Dabei ist diese Information besonders wertvoll. Wie viel Muskelmasse besitzt ein Patient/eine Patientin und wie hoch ist der Anteil von Fett in dieser Muskulatur? Diese Fettinfiltration in der Muskulatur heißt Myosteatose und konnte neben der Sarkopenie zuletzt bereits als unabhängiger prognostischer Marker für Patient*innen mit fortgeschrittenen chronischen Lebererkrankungen identifiziert werden (Montano-Loza et al., 2016).

Myosteatose lässt sich aus bildgebenden Verfahren wie CT oder MRT/MRCP-Untersuchungen ermitteln und quantifizieren (3Faron et al., 2020). Patient*innen mit PSC unterziehen sich in der Regel standardmäßig zur Diagnosestellung oder zum Screening auf Komplikationen MRCP-Untersuchungen. Diese besitzen eine hohe Sensitivität (Schramm et al., 2017) und werden aufgrund des niedrigeren Risikoprofils im Vergleich zu der invasiven Goldstandard-Untersuchung ERCP zunehmend eingesetzt. Die in der MRCP gewonnenen Daten können für die Bestimmung der Myosteatose eines Patienten/einer Patientin einfach genutzt werden, es sind keine zusätzlichen Untersuchungen oder Eingriffe notwendig. Die für die Messung der intramuskulären Fettfraktion (IMFF) benötigten Sequenzen und Schnittbildebenen sind in der Standard-MRCP enthalten.

Trotz der Tatsache, dass insbesondere bei dem Patient*innenkollektiv der PSC diese wertvollen Daten flächendeckend zur Verfügung stehen und eine Messung der vielversprechenden Myosteatose mit wenig Aufwand und Kosten möglich ist, gibt es bisher wenige Daten zur IMFF und dessen prognostischem Wert bei PSC-Patient*innen.

Diese Arbeit soll nun die Frage beantworten: Hat die Myosteatose einer Patientin/eines Patienten mit PSC, quantifiziert als die intramuskuläre Fettfraktion (IMFF), eine signifikante prognostische Bedeutung für das transplantationsfreie Überleben dieser Patient*innen?

Hierzu erfolgte die retrospektive Untersuchung eines Patient*innenkollektivs mit PSC. Die IMFF wurde anhand vorliegender MRCP-Studien gemessen und mit dem transplantationsfreien 10-Jahres-Überleben der Patient*innen korreliert.

1.2 Material und Methoden

Studienpopulation

In der Studie wurden die Daten von Patienten und Patientinnen untersucht, die sich zwischen 2007 und 2019 an der Uniklinik Bonn vorgestellt hatten. Die Patient*innen litten an Primär Sklerosierender Cholangitis, die Diagnose wurde anhand der klinischen Präsentation, der Histologie und anhand bildgebender Verfahren gestellt. Patient*innen mussten mindestens 18 Jahre alt sein und es sollten geeignete MRCP-Studien zum Zeitpunkt der Erstvorstellung vorliegen. Demnach wurden Patienten ausgeschlossen, bei denen keine oder nur MRCP Untersuchungen ungenügender Bildqualität vorlagen. Letztendlich wurden 116 Patienten und Patientinnen in die Studie eingeschlossen, hiervon 64 % männlich (n= 74) und 36 % weiblich (n = 42). Das mittlere Alter betrug 38 Jahre (Spanne 18-71 Jahre). Ausgangszeitpunkt war die erste MRCP-Untersuchung. Aus den Patientenakten konnten sowohl klinische als auch laborchemische Parameter gewonnen werden, diese wurden vom Ausgangszeitpunkt über Nachfolgeuntersuchungen bis zum 31.12.2020 erhoben. Der primäre Endpunkt war das transplantationsfreie Überleben (TFS= transplant-free survival).

Die Studie wurde in Einklang mit der Erklärung von Helsinki durchgeführt und vom zuständigen Ethikkomitee (Ethikkommission der Medizinischen Fakultät Bonn, 288/21) genehmigt. Aufgrund des retrospektiven und monozentrischen Designs war eine schriftliche Aufklärung und Einverständniserklärung der Patient*innen nicht notwendig.

Beurteilung der intramuskulären Fettfraktion

Die Bestimmung der intramuskulären Fettfraktion erfolgte mittels eines intern entwickelten MATLAB-Programmes, in dem sie aus der Querschnittsfläche der paraspinalen Skelettmuskulatur der Patient*innen in den MRCP-Bildern herausgerechnet wurde. Der Ablauf zur Bildgewinnung war folgendermaßen:

Alle Patient*innen wurden in 1,5-Tesla oder 3,0-Tesla Ganzkörper-Magnetresonanztomographen untersucht. Bei der MRCP-Untersuchung entstehen unter anderem Sequenzen, die für unsere Studienzwecke zur weiteren Verarbeitung geeignet waren. Konkret handelt es sich hierbei um axiale T2-gewichtete Turbo-Spin-Echo-Sequenzen (T2-TSE). In dieser Sequenz wurde eine axiale Aufnahme der paraspinalen Skelettmuskulatur auf Höhe des Abgangs der A. mesenterica superior (SMA) aus der Aorta abdominalis herausgesucht. Diese Stelle wurde als anatomische Landmarke für die Messung der Skelettmuskulatur gewählt. Praktisch ist der Abgang der SMA aus der Aorta einfach zu identifizieren und zeigt von Patient*in zu Patient*in eine geringe interindividuelle Variabilität. Es ist zudem bekannt, dass die auf dieser Höhe gemessene Muskulatur einen präzisen Surrogatmarker für die Gesamtmuskelmasse des Körpers darstellt (1Faron et al., 2019). Die Gesamtmuskelmasse hat nachgewiesenermaßen bereits prognostische Relevanz für verschiedene chronische und maligne Erkrankungen (2Faron et al., 2019).

Zur Weiterverarbeitung wurde die Einzelbildaufnahme der T2-TSE-Sequenz auf besagter Höhe als Bilddatei aus dem Radiologie-Programm des Instituts (IMPAX EE, Agfa Healthcare) exportiert. Die paraspinale Skelettmuskulatur wurde im Bild händisch entlang ihrer Konturen markiert (siehe Abbildung 1). Hierzu zählen der Musculus erector spinae und die spinotransversale Muskulatur. Diese mussten hierfür von den umgrenzenden

Strukturen wie der Thoraxwand, den Wirbelkörpern, den interspinösen Ligamenten und der Aponeurose des M. erector spinae getrennt werden. Bei diesem Untersuchungsvorgang war die Reproduzierbarkeit zwischen den verschiedenen Anwender*innen des Programms exzellent, insbesondere bezüglich der korrekten Identifikation der paraspinalen Muskulatur (ICC = 0,996; 95 %-Konfidenzintervall, 098-0,999; $p < 0,001$). Der M. psoas major und der M. quadratus lumborum wurden nicht in die Messung miteinbezogen, da sie auf Höhe der SMA einen geringen Umfang aufweisen und unterschiedlich stark ausgeprägt sind.

Anschließend wurde die beidseitige Querschnittsfläche (CSA in mm^2) der paraspinalen Muskulatur berechnet. Da das intramuskuläre Fettgewebe im MRT-Bild eine hohe Signalintensität hat, konnte es identifiziert und vom Muskelgewebe differenziert werden. Es wurde als Prozentanteil an der Querschnittsfläche der Muskulatur berechnet und als intramuskuläre Fettfraktion (IMFF) wiedergegeben. Abbildung 1 veranschaulicht den Untersuchungshergang anhand zweier MRCP-Bilder.

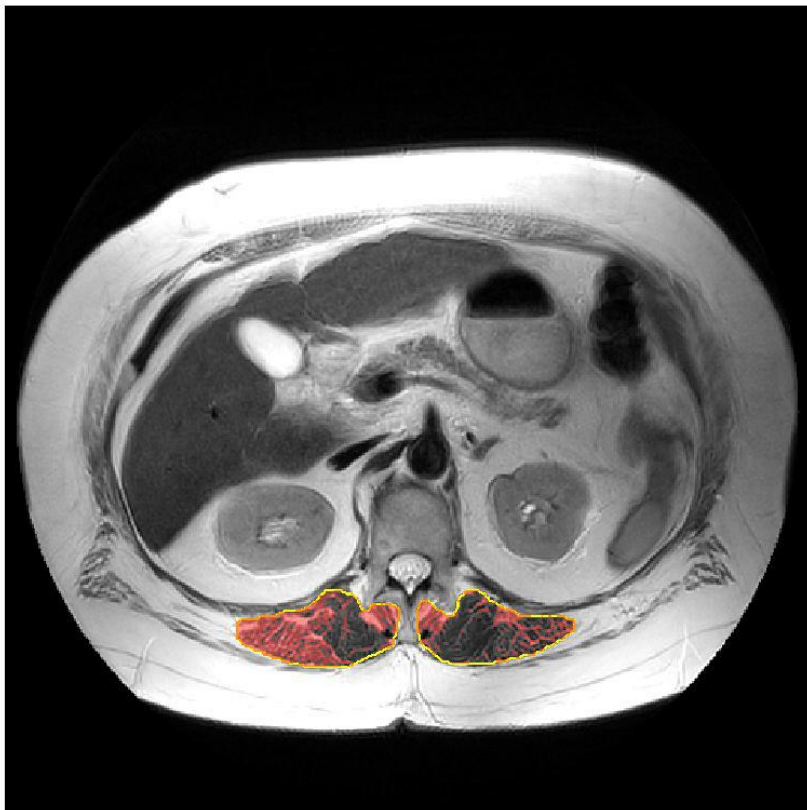


Abb. 1A: Ein*e Patient*in mit hoher intramuskulärer Fettfraktion von 55 %

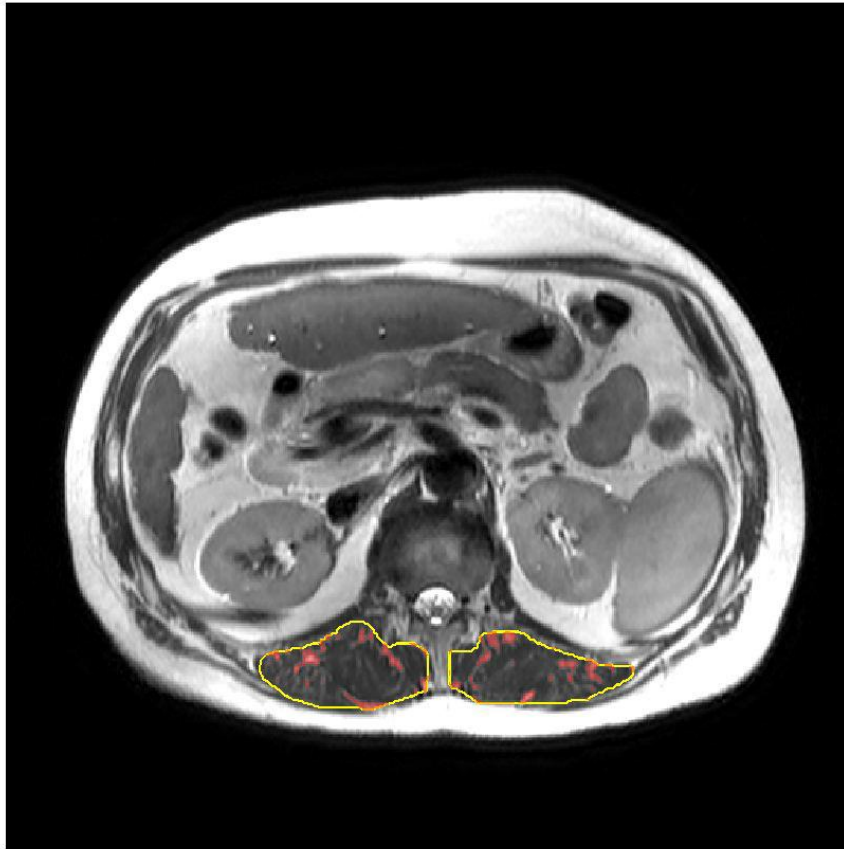


Abb. 1B: Ein*e Patient*in mit niedrigem intramuskulären Fettanteil von 7 %

Abb. 1: MRCP-Schnittbilder in axialer T2-TSE-Sequenz auf Höhe des Abgangs der A. mesenterica superior. Das gelb umrandete Areal bezeichnet die gesamte paraspinale Muskulatur. Innerhalb dieser zeigt sich Skelettmuskulatur (schwarz) und intramuskuläres Fettgewebe (rot).

Statistische Auswertung

Für alle Variablen wurde eine deskriptive Statistik erstellt. Um verschiedene Gruppen zu vergleichen, wurden Nicht-parametrische Tests verwendet, sofern möglich. Die Korrelation der metrischen Variablen wurde mit dem Spearman'schen Rangkorrelationskoeffizienten durchgeführt. Für die Festlegung von Cut-off-Werten zur Einordnung von niedrigem und hohem IMFF wurde eine Receiver-Operating-Characteristics (ROC)-Analyse mit TFS berechnet. Hierfür wurde der Youden-Index verwendet. Die Kaplan-Meier-Analyse mit Log-Rank-Test wurde verwendet, um den

Einfluss des IMFF auf das TFS zu bestimmen. Univariate und multivariate Risikoanalysen wurden unter Einbeziehung von Faktoren mit bekanntem Einfluss auf das Ergebnis mit Cox-Regression für TFS durchgeführt. Die multivariate Analyse schloss alle Werte mit $p < 0,05$ aus der univariaten Cox-Regression ein. Kontinuierliche Variablen werden als Median (Bereich) angegeben. Die kategorialen Variablen werden als absolute Fälle oder als Prozentsatz angegeben. Alle Daten wurden mit der Statistiksoftware SPSS (Version 25, IBM, Armonk, NY, USA) ausgewertet. $P < 0,05$ wurde als statistisch signifikanter Unterschied angesehen.

1.3 Ergebnisse

Patient*innencharakteristika

Letztendlich wurden 116 Patient*innen mit PSC in die Studie eingeschlossen. Von diesen erhielten 15 Patient*innen (13 %) eine Lebertransplantation in der 10-jährigen Nachbeobachtungszeit, 15 Patient*innen (13 %) verstarben in dieser Zeit.

Das mediane Alter zum Ausgangszeitpunkt betrug 38 Jahre (18-71). 64 % der Patient*innen waren männlich (74 Patienten), 36 % weiblich (42 Patientinnen). Zu diesem Zeitpunkt hatten 45 Patient*innen (39 %) zusätzlich die Diagnose einer CED. Um den Grad der Leberfibrose zu bestimmen, wurde der fibrosis-4- Index (FIB-4) analysiert. Dieser betrug im Durchschnitt 0,88. 71 Patient*innen (66 %) hatten demnach keine Fibrose, 22 Patient*innen (20 %) eine intermediäre Fibrose und 15 Patient*innen (14 %) eine fortgeschrittene Leberfibrose. (Cut-off: Ausschluss einer fortgeschrittenen Fibrose: $< 1,3$ Punkte (< 65 Jahre) oder $< 2,0$ Punkte (≥ 65 Jahre), mittleres Stadium: 1,3 Punkte/2,0 Punkte bis 3,25 Punkte, fortgeschrittene Fibrose: $> 3,25$ Punkte). 15 Patient*innen (13 %) hatten per definitionem einen signifikanten Gewichtsverlust. Der mediane MELD-Score war 6 (6-35), medianer Mayo-Risk-Score und Amsterdam-Oxford-Score betrugen -0.917 (-2.3-2.7) bzw 1.308 (0.3-3.2). Zu den weiteren allgemeinen Patient*innen-Charakteristika und –Komorbiditäten siehe Tabelle 1.

Tab. 1: Allgemeine Patient*innencharakteristika stratifiziert nach IMFF**General characteristics stratified for intramuscular fat fraction**

	Parameter at baseline (MRI 1)	All n = 116	Intramuscle Fat < 15 % n = 103	Intramuscle Fat ≥ 15 % n = 13	p
General Clinical	<i>Age [years]</i>	38 (18-71)	38 (18-71)	49 (23-71)	<0,001
	<i>Sex [male/female]</i>	74/42 (64/36 %)	67/36 (65/35 %)	7/6 (54/46 %)	0,308
	<i>Height [cm]</i>	175 (103-194)	174 (103-194)	182 (160-190)	0,243
	<i>Weight [kg]</i>	70 (16-106)	70 (16-106)	79 (39-95)	0,546
Baseline Scores	<i>MELD</i>	6 (6-35)	6 (6-35)	10 (6-21)	0,018
	<i>Mayo Risk</i>	-0,917 (-2,3-2,7)	-0,954 (-2,3-2,7)	0,027 (-1,1-0,1)	0,764
	<i>Amsterdam-Oxford</i>	1,308 (0,3-3,2)	1,303 (0,3-3,2)	1,472 (0,7-2,0)	0,995
	<i>Fib4-Index*</i>	0,88 (0,14-6,82)	0,78 (0,14-6,82)	2,48 (0,29-4,08)	0,021
	<i>Fib4 no/intermediate/advanced fibrosis*</i>	71/22/15 (66/20/14 %)	67/17/11 (71/18/11 %)	4/5/4 (31/38/31 %)	0,017
Baseline Clinical	<i>EASL non-invasive high risk stratification **</i>	78 (67 %)	67 (65 %)	11 (85%)	0,109
	<i>Small duct PSC</i>	4 (3 %)	4 (4 %)	0	0,748
	<i>IBD before baseline</i>	45/71 (39/61 %)	40/63 (39/61 %)	5/8 (39/61 %)	0,615
	<i>Hepatobiliary malignancy before baseline</i>	2 (2 %)	1 (1 %)	1 (8 %)	0,212
	<i>Colorectal malignancy before baseline</i>	9 (8%)	7 (7 %)	2 (15 %)	0,265
	<i>Cholangitis before baseline</i>	12 (8 %)	9 (9 %)	3 (23 %)	0,133
	<i>Significant Weight Loss</i>	15 (13 %)	12 (12 %)	3 (23 %)	0,374
	<i>10-year transplant-free survival</i>	86 (74 %)	81 (79%)	5 (38 %)	0,004

EASL: European Association for the Study of the Liver; * n = 108, ** n = 107

Quelle: Praktiknjo M, Zhou T, Krüsken M, Jacob T, Sprinkart AM, Nowak S, Kimmann M, Dold L, Chang J, Jansen C, Strassburg CP, Luetkens J, Weismüller TJ. „Myosteatosis independently predicts transplant-free survival in patients with primary sclerosing cholangitis“ *Digestive and Liver Disease* 55, 2023; 1543-1547

Die errechnete IMFF wurde als Parameter für die Myosteatoze der Patient*innen verwendet. Die mittlere IMFF in der Kohorte lag bei 6 % (1-59 %). Um die Kohorte in Gruppen niedriger und hoher intramuskulärer Fettfraktion zu unterteilen, musste ein cut-off-Wert ermittelt werden. Dieser wurde mittels ROC-Analyse bei 15 % identifiziert. Dementsprechend wurde unterschieden zwischen einer Patient*innengruppe mit niedriger IMFF <15 % und einer Gruppe mit hoher IMFF (größer oder gleich 15 %). 103 Patient*innen hatten demnach eine niedrige IMFF und 13 Patient*innen eine hohe IMFF. In letzterer Gruppe waren die Patient*innen signifikant älter, durchschnittlich 49 Jahre (23-71). In der Gruppe niedriger IMFF betrug das Durchschnittsalter 36 Jahre (18-71), $p < 0.001$. Patient*innen mit hoher IMFF hatten einen signifikant höheren MELD-Score (durchschnittlich 10 (6-21) versus 6 (6-35), $p=0,018$) im Vergleich zu der Gruppe mit intramuskulärem Fettanteil <15 %. Auch der Fibrose-4-Index war in dieser Gruppe signifikant höher (siehe Tabelle 1).

In beiden Gruppen hoher und niedriger IMFF ähnlich waren Körpergewicht bei Studienbeginn (im Median 70kg) und die durchschnittlichen Risiko-Scores Mayo-Risk-Score und Amsterdam-Oxford-Score. Auch bezüglich der Prävalenz von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen bei Studienbeginn zeigte sich kein Unterschied zwischen den Patient*innen mit niedriger und hoher IMFF, in beiden Gruppen war diese 61 %.

Transplantationsfreies Überleben stratifiziert nach IMFF

Insgesamt zeigte sich ein signifikanter Unterschied der transplantationsfreien 10-Jahres-Überlebensrate zwischen den beiden Gruppen unterschiedlicher IMFF. In der Kohorte mit hoher IMFF zeigte sich eine signifikant niedrigere transplantationsfreie 10-Jahres-Überlebensrate als in der Gruppe mit niedriger IMFF, 38 % im Vergleich zu 79 % ($p = 0,004$). Die Kaplan-Meier-Überlebenskurve veranschaulicht dies (siehe Abbildung 2).

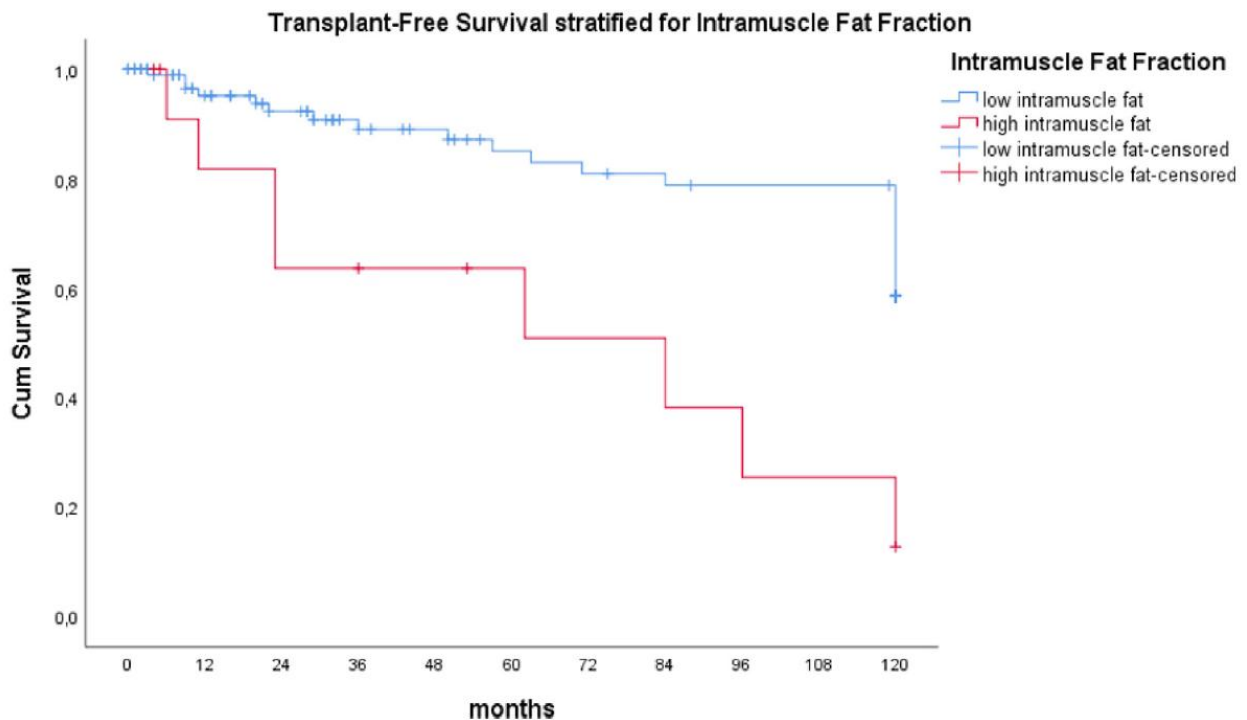


Abb. 2: Kaplan-Meier Überlebenskurve für das 10-Jahres transplantationsfreie Überleben, stratifiziert nach Intramuskulärer Fettfraktion (IMFF). Hohe IMFF ($\geq 15\%$), rote Linie; niedrige IMFF ($<15\%$), blaue Linie. P nach Log Rank Test

In der univariaten Cox-Regressionsanalyse zeigte sich außerdem, dass neben einem hohen intramuskulären Fettanteil auch das Alter der Patient*innen signifikant mit dem 10-Jahres-TFS verbunden ist (HR 1,048 CI 1.016-1.080, $p = 0,003$).

Der „signifikante Gewichtsverlust“ erreichte keine statistische Signifikanz ($p = 0,327$). Für den klinisch häufig eingesetzten MELD-Score ($p = 0,097$) sowie den Mayo-Risk-Score ($p = 0,865$) und den Amsterdam-Oxford-Score ($p = 0,612$) konnte ebenfalls in unserer Analyse keine signifikante Assoziation zum 10-Jahres-TFS nachgewiesen werden (siehe Tabelle 2).

Das multivariate Regressionsmodell mit den Variablen IMFF, Alter, signifikantem Gewichtsverlust und FIB-4 ergab eine hohe IMFF als unabhängigen Prädiktor für das 10-Jahres-TFS (HR 3,215 CI 1,104-9,366, $p = 0,032$). Einzig hohes Alter konnte als weiterer unabhängiger Prognosefaktor identifiziert werden (HR 1,031 CI 1,001-1,063, $p =$

0,045). Signifikanter Gewichtsverlust ($p = 0,673$) sowie FIB-4-Index ($p = 0,786$) erreichten hierfür keine statistische Signifikanz.

Tab. 1: Univariate/multivariate Cox-Regressionsanalyse des TFS

Univariate/multivariate cox-regression analysis for transplant-free survival

<u>Univariate</u>				<u>Multivariate</u>		
<i>Parameter</i>	<i>p</i>	<i>HR</i>	<i>CI</i>	<i>p</i>	<i>HR</i>	<i>CI</i>
Intramuscular Fat	0,033	1,031	1,002-1,060			
High IMFF	0,002	4,424	1,762-11,112	0,032	3,215	1,104-9,366
MELD	0,097					
Mayo Risk	0,865					
Amsterdam Oxford	0,612					
Age	0,003	1,048	1,016-1,080	0,045	1,031	1,001-1,063
Fib4 advanced fibrosis	0,011	2,004	1,176-3,418	0,786		
EASL non-invasive high risk stratification	0,110					
Significant Weight Loss	0,327			0,618		

EASL: European Association for the Study of the Liver

Quelle: Praktiknjo M, Zhou T, Krüsken M, Jacob T, Sprinkart AM, Nowak S, Kimmann M, Dold L, Chang J, Jansen C, Strassburg CP, Luetkens J, Weismüller TJ. „Myosteatosis independently predicts transplant-free survival in patients with primary sclerosing cholangitis“ Digestive and Liver Disease 55, 2023; 1543-1547

1.4 Diskussion

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass die intramuskuläre Fettfraktion einen signifikanten prognostischen Wert für das transplantationsfreie 10 Jahres Überleben von Patient*innen mit PSC besitzt.

Die IMFF ist ein einfach und günstig zu ermittelnder Biomarker für die Myosteatose eines Patienten/einer Patientin. Mit der IMFF hat man eine wertvolle Information über den prozentualen Anteil von Fett in der Skelettmuskulatur und somit detaillierte Aussagekraft

über die qualitative Zusammensetzung der Skelettmuskulatur, der Myosteatose. Zunehmende Myosteatose, ausgedrückt als hohe IMFF bedeutet Abnahme der Muskelqualität. Information, die einem durch das Wissen um Körpergewicht, BMI oder Gesamtmuskelmasse eines Patienten/einer Patientin nicht zur Verfügung steht. Die Myosteatose wurde bereits in anderen Untersuchungen als Prädiktor für das Outcome verschiedener chronischer Lebererkrankungen identifiziert (Montano-Loza et al., 2016; Praktiknjo et al., 2018). Mit dieser Studie konnten wir selbige auch als prognostischen Parameter für das Outcome von PSC-Patient*innen identifizieren. Unsere Daten suggerieren, dass eine verminderte Muskelqualität durch eine hohe IMFF mit einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium und einem schlechteren Outcome bei PSC-Patient*innen assoziiert ist.

Gerade für Patient*innen mit PSC ist diese Entdeckung einerseits von besonderem klinischen Interesse und andererseits besonders praktisch. MRCP-Untersuchungen gehören bei diesem Patient*innenkollektiv zur Routinediagnostik, ob zur Diagnosestellung der PSC oder im weiteren Verlauf zum Screening auf hepatobiliäre Komplikationen. Dieser Umstand ist recht einzigartig für die PSC-Patient*innen im Vergleich zu anderen chronischen Lebererkrankungen, bei denen MRCPs nicht standardmäßig durchgeführt werden. Die für die Bestimmung der IMFF benötigte Untersuchung und die benötigten Daten liegen daher in der Regel bereits vor und müssen nicht durch zusätzliche Diagnostik erhoben werden. Die IMFF kann einfach aus bereits vorliegenden MRCP-Daten opportunistisch bestimmt werden.

Ein weiterer Grund, weshalb die Entdeckung der IMFF als prognostischer Faktor für PSC-Patient*innen besonders wertvoll sein könnte, ist ihr Potenzial als mögliches Kriterium für eine Lebertransplantation. Für die PSC gibt es keine kurative medikamentöse oder interventionelle Therapie, sie ist nur durch eine Lebertransplantation zu heilen (Vesterhus et al., 2020). Bisher gibt es jedoch keinen einzelnen Parameter, anhand dessen sich die Dringlichkeit einer Lebertransplantation bei PSC-Patient*innen wiedergeben lässt. Dabei ist die Indikationsstellung zur Transplantation sowie die Entscheidung, welche Patient*innen hierfür in Frage kommen und wie dringlich ein Organ benötigt wird, elementar. Der MELD-Score ist die am häufigsten angewandte Methode für die Priorisierung von Patient*innen mit chronischen Lebererkrankungen auf der Warteliste für

eine LT. Er hat einen hohen prädiktiven Wert, es ist jedoch bekannt, dass bei ca. 15-20 % aller Patient*innen mit Leberzirrhose die Krankheitslast durch den MELD-Score unterschätzt ist (Van Jugt et al., 2018). Bei unter anderem PSC-Patient*innen gibt der MELD-Score bzw der aktualisierte labReMELD-Na-Score die Dringlichkeit einer LT nicht adäquat wieder (DtschÄrztebl, 2025). Das gilt unter anderem für Patient*innen mit niedrigem MELD-Score und Sarkopenie. Bisher finden Sarkopenie oder Myosteatose keine Repräsentation in gängigen Modellen zur Einschätzung der Mortalität auf der Warteliste bei chronischen Lebererkrankungen. Nachgewiesenermaßen sind beide Parameter aber mit einer höheren Mortalität bei Patient*innen mit Leberzirrhose assoziiert (Montano-Loza et al., 2016). Bis vor kurzem galt der signifikante Gewichtsverlust als matchMELD-Standardkriterium zur Höherstufung des matchMELD-Scores bei Patient*innen mit PSC, um eine höhere 3-Monatsmortalität zu verdeutlichen. In unseren Analysen ist der signifikante Gewichtsverlust, den immerhin 15 Patient*innen vorwiesen, jedoch nicht signifikant mit der 10-Jahres-TFS assoziiert. Die Eignung als objektiver Parameter für die Entscheidung der Organallokation ist also fragwürdig. Das gleiche galt in unserer Studie für die anerkannten Risikoscores MELD-, Mayo- und Amsterdam-Oxford-Score. In unserer Kohorte waren die IMFF und das Alter die einzigen unabhängigen Prädiktoren für das transplantationsfreie 10-Jahres-Überleben von Patient*innen mit PSC. Die vorliegende Studie rechtfertigt ein routinemäßiges aktives Screening von Patient*innen mit PSC auf den Grad der Myosteatose. Denn das könnte helfen, leichter Hochrisikopatient*innen zu identifizieren, die enghmaschiger hinsichtlich möglicher Komplikationen überwacht werden müssten. Die Entscheidung zur LT könnte durch die Zuhilfenahme des Biomarkers IMFF ebenfalls erleichtert werden. Grundsätzlich belegt unsere Studie, dass Myosteatose mit Hilfe der Routinebildgebung bei Patient*innen mit PSC als intramuskuläre Fettfraktion (IMFF) leicht quantifiziert werden kann und ein vielversprechender Biomarker mit hoher Aussagekraft über das TFS ist. Weitere große und insbesondere prospektive Studien zu dem Thema könnten helfen, den Wert der Myosteatose eines Patienten für die klinische Routine, den weiteren Krankheitsverlauf und die Indikationsstellung zur Lebertransplantation, zu validieren. Die Studie legt auch weitere Untersuchungen von Markern der Körperzusammensetzung nahe, die als zusätzliche und hilfreiche Parameter für die Organverteilung genutzt werden könnten, wie sie für Patient*innen mit Zirrhose bereits vorgeschlagen wurden (Van Jugt et al., 2018).

Unsere Studie hat andererseits auch einige Limitationen. Trotz des Umstands, dass MRT-beziehungsweise MRCP-Untersuchungen bei Patient*innen mit PSC in der Theorie flächendeckend vorliegend sein sollten, ist es in der Praxis nicht in jedem Fall so. Leider sind nicht bei jedem einzelnen Patienten/Patientin MRCP-Untersuchungen vorliegend oder nicht zum Zeitpunkt der Erstdiagnose. Liegt zu Beginn der Erkrankung keine dieser Untersuchungen vor, aus denen die IMFF bestimmt werden kann, ist es fraglich, ob eine zu einem späteren Zeitpunkt erhobene IMFF die gleiche prädiktive Aussagekraft über das Outcome der PSC hat. Ob die IMFF oder andere hilfreiche Biomarker der Myosteatose auch durch andere bildgebende Verfahren wie zum Beispiel Computertomographien oder Sonographie zu ermitteln sind, könnte in weiteren Studien erforscht werden. Auch wenn die IMFF eine direkte Aussagekraft über die Muskelqualität hat, ist eine Aussage über die Muskelfunktion nicht ohne weiteres möglich. Aufgrund des retrospektiven Designs der Studie waren funktionelle Untersuchungen der Skelettmuskulatur, zum Beispiel durch Kraftmessungen, nicht möglich. Hier wäre interessant, ob die IMFF mit der Muskelfunktion korreliert und ob diese wiederum mit dem Outcome von PSC-Patient*innen verbunden ist. Hierfür wären größere prospektive Studien notwendig. Wie bei anderen monozentrischen und retrospektiven Studien ist eine Verallgemeinerung der Ergebnisse nicht gewährleistet, hier sind weitere und größere Validierungsstudien erforderlich.

1.5 Zusammenfassung

Die Fragestellung dieser Arbeit lautete, ob Myosteatose, quantifiziert als die intramuskuläre Fettfraktion in %, eine prognostische Bedeutung für das transplantationsfreie Überleben von Patient*innen mit PSC hat. Dafür wurde bei 116 Patient*innen mit PSC mittels bei Erstvorstellung durchgeführten MRCP-Untersuchungen die IMFF der Skelettmuskulatur berechnet. Das Outcome von Patient*innen mit niedriger (<15 %) und hoher (≥ 15 %) IMFF wurde verglichen. Es zeigte sich eine signifikante Assoziation der IMFF mit dem 10-Jahres-Überleben der Patient*innen, wobei Patient*innen mit einem hohen IMFF-Wert ein schlechteres Outcome hatten als Patient*innen mit niedriger IMFF.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass IMFF als Surrogatparameter für Myosteatose ein unabhängiger Prädiktor für das transplantationsfreie Überleben bei Patient*innen mit PSC ist. Dies unterstreicht den Wert eines opportunistischen Screenings auf die Qualität der Skelettmuskulatur im Rahmen einer routinemäßigen diagnostischen MRCP. Hierdurch ließen sich mit einem einfach anzuwendenden bildgebenden Biomarker Hochrisikopatient*innen identifizieren. Eine Einschätzung der Mortalität und somit auch der Dringlichkeit zur Lebertransplantation könnte durch die Anwendung der IMFF erleichtert werden.

1.6 Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung

Borga M, West J, Bell JD, Harvey NC, Romu T, Heymsfield SB, Leinhard OD. „Advanced body composition assessment: from body mass index to body composition profiling“ J Investig Med Med Off Publ Am Fed Clin Res, 2018; 66:1-9

Dyson JK, Beuers U, Jones DEJ, Lohse AW, Hudson M. „Primary Sclerosing Cholangitis“ The Lancet, 2018; 391: 2547-2559

Ebadi M, Bhanji RA, Tandon P, Mazurak V, Baracos VE, Montano-Loza AJ. „Review article: prognostic significance of body composition abnormalities in patients with cirrhosis“ Aliment Pharmacol Ther, 2020; 52: 600-618

Faron A, Luetkens JA, Schmeel FC, Kuetting DLR, Thomas D, Sprinkart AM. „Quantification of fat and skeletal muscle tissue at abdominal computed tomography: associations between single-slice measurements and total compartment volumes“ Abdom Radiol, 01/2019; 44:1907-1916

Faron A, Pieper CC, Schmeel FC, Sprinkart AM, Kuetting DLR, Fimmers R, Trebicka J, Schild HH, Meyer C, Thomas D, Luetkens JA. „Fat-free muscle area measured by magnetic resonance imaging predicts overall survival of patient undergoing radioembolization of colorectal cancer liver metastases“ Europ Radiol, 01/2019; 29:4709-4717

Faron A, Sprinkart AM, Kuetting DLR, Feisst A, Isaak A, Endler C, Chang J, Nowak S, Block W, Thomas D, Attenberger U, Luetkens JA. „Body composition analysis using CT and MRI: intra-individual intermodal comparison of muscle mass and myosteatosi s“ Sci Rep, 2020; 10:11765

Goldberg DS. Gastroenterol Hepatol, 2016 Feb; 12(2):127-129

Herold G. „Primär Sklerosierende Cholangitis“ Innere Medizin, 2022; 539-540

Montano-Loza AJ, Angulo P, Meza-Junco J, Prado CMM, Sawyer MB, Beaumont C, Esfandiari N, Ma M, Baracos VE. „Sarcopenic obesity and myosteatosi s are associated with higher mortality in patients with cirrhosis“ J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2016; 7:126-135

Praktiknjo M, Clees C, Pigliacelli A, Fischer S, Jansen C, Lehmann J, Pohlmann A, Lattanzi B, Krabbe VK, Strassburg CP, Arroyo V, Merli M, Meyer C, Trebicka J. „Sarcopenia is associated with development of acute-on-chronic liver failure in decompensated liver cirrhosis receiving transjugular intrahepatic portosystemic shunt“ Clin Transl Gastroenterol, 2019; 10:e00025

„Richtlinie gem. § 16 Abs. 1 S. 1 Nrn. 2 und 5 TPG für die Wartelistenführung und Organvermittlung zur Lebertransplantation“ DtschÄrztebl, 2025; 122(5): A116. DOI: 10.3238/arztebl.2025.RiliOrgaWIOvLeberTx20250325

Schramm C, Eaton J, Ringe K, Venkatesh S, Yamamura J. „Recommendations on the use of magnetic resonance imaging in PSC- A position statement from the International PSC Study Group“ Hepatol Baltim Md, 2017; 66:1675-1688

Strassburg CP, Beckebaum S, Geier A, Gotthardt D, Klein R, Melter M, Schott, E, Spengler U, Tacke F, Trauner M, Weiler-Normann C, Weismüller TJ, Tannapfel A, Tischendorf JJ, Schramm C. „S2k Leitlinie Autoimmune Lebererkrankungen“ Z Gastroenterol, 2017; 55:1135-1226

Van Jugt JLA, Alferink LJM, Buettner S, Gasperz MP, Bot D, Murad SD, Feshtali Svon Ooijen PMA, Polak WG, Porte RJ, van Hoek B, van den Berg AP, Mestelaar HJ, Ijzermans

JNM. „ A model including sarcopenia surpasses the MELD score in predicting waiting list mortality in cirrhotic liver transplant candidates: A competing risk analysis in a national cohort“ J Hepatol, 2018; 68:707-714

Vesterhus M, Karlsen TH. „Emerging therapies in primary sclerosing cholangitis: pathophysiological basis and clinical opportunities“ J Gastroenterol, 2020; 55:588-614

2. Veröffentlichung

Dieser Publikationsdissertation liegt die folgende, unabhängig begutachtete Veröffentlichung zugrunde:

Praktiknjo M, Zhou T, Krüsken M, Jacob T, Sprinkart AM, Nowak S, Kimmann M, Dold L, Chang J, Jansen C, Strassburg CP, Luetkens J, Weismüller TJ. „Myosteatosi independently predicts transplant-free survival in patients with primary sclerosing cholangiti“ *Digestive and Liver Disease*, 2023; 55: 1543 - 1547

<https://doi.org/10.1016/j.dld.2023.08.037>

3. Erklärung zum Eigenanteil

Bei dieser Studie liegt mein Eigenanteil insbesondere im Bereich der Datenerhebung und Auswertung. Ich war an der Planung der Datenerhebung und Weiterverarbeitung beteiligt und war im Anschluss mit hauptverantwortlich für die Akquirierung der Bilddaten aus MRT und CT-Untersuchungen sowie die Weiterverarbeitung dieser. Konkret bestand die Hauptarbeit in der Bildverarbeitung und Einpflegen der Daten in den hausintern entwickelten Algorithmus zur Auswertung. Des Weiteren bestand ein großer Teil in der retrospektiven Datenerhebung aus den Akten der Patient*innen. Zuletzt erfolgte die Interpretation der Ergebnisse.

Dr Praktiknjo und Dr Weismüller hatten großen Anteil an der Planung der Studie und der Untersuchung. Dr Luetkens und Dr Sprinkart waren maßgeblich an der Auswertung der radiologischen Daten durch den von Ihnen entwickelten Algorithmus beteiligt. Dr Zhou war maßgeblich an der Auswertung der Daten und der Interpretation beteiligt.

Ich versichere, die Dissertationsschrift selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

4. Publikation (PDF-Version)

Digestive and Liver Disease 55 (2023) 1543–1547



Contents lists available at ScienceDirect

Digestive and Liver Disease

journal homepage: www.elsevier.com/locate/dld



Liver, Pancreas and Biliary Tract

Myosteatosi independently predicts transplant-free survival in patients with primary sclerosing cholangitis

Michael Praktiknjo^{a,b,1,*}, Taotao Zhou^{b,1}, Maximiliane Krüsken^{b,1}, Torid Jacob^a, Alois M. Sprinkart^c, Sebastian Nowak^c, Markus Kimmann^a, Leona Dold^b, Johannes Chang^b, Christian Jansen^b, Christian P. Strassburg^b, Julian Luetkens^{c,2}, Tobias J. Weismüller^{b,d,2}

^a Department of Internal Medicine B, University Hospital Münster, Germany

^b Department of Internal Medicine I, University Hospital Bonn, Germany

^c Department of Diagnostic and Interventional Radiology, University Hospital Bonn, Germany

^d Department of Internal Medicine, Gastroenterology and Oncology, Vivantes Humboldt Hospital Berlin, Germany



ARTICLE INFO

Article history:

Received 1 April 2023

Accepted 1 August 2023

Available online 14 August 2023

Keywords:

Intramuscular fat fraction

Liver transplantation

Myosteatosi

Primary sclerosing cholangitis

PSC

Sarcopenia

ABSTRACT

Background: Primary Sclerosing Cholangitis (PSC) is a progressive cholestatic liver disease with liver transplantation (LT) as the only curative therapy. Some regions use body-weight-loss as standard-exception criteria for organ allocation but data on the impact of body composition on survival of patients with PSC is scarce.

Methods: Abdominal MRI of PSC patients were quantitatively analyzed for intramuscular fat fraction (IMFF) as surrogate of myosteatosi. Clinical and laboratory data were retrieved from patient records. Primary outcome was transplant-free survival (TFS).

Results: 116 PSC patients were included. Median age was 38 (18–71) years with 74 (64%) male patients. 15 (13%) patients had significant weight loss. IMFF was significantly associated with survival. Multivariate regression analysis showed IMFF $\geq 15\%$ as independent predictor for TFS ($p = 0.032$, HR 3.215 CI 1.104–9.366), but not significant weight loss ($p = 0.618$).

Conclusion: IMFF is independently associated with TFS in patients with PSC and may identify patients with more urgent need for LT. NCT03584204.

© 2023 Editrice Gastroenterologica Italiana S.r.l. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

Key summary

- Intramuscular fat fraction (IMFF) can be quantified as surrogate of myosteatosi from MRCP in patients with PSC
- Myosteatosi predicts transplant-free survival in patients with PSC

1. Introduction

Primary sclerosing cholangitis (PSC) is a rare chronic progressive cholestatic liver disease characterised by intrahepatic and/or

extrahepatic stricturing due to bile duct fibrosis and associated with a high risk of biliary tract cancer [1,2].

The therapeutic management of PSC includes the endoscopic management of dominant biliary strictures with balloon dilatation or stenting through endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) [3] and the antibiotic treatment of bacterial cholangitis. So far no single medical treatment has been proven to prolong transplant-free survival (TFS) [4].

Thus, liver transplantation (LT) remains the only curative therapy for patients with PSC to date. However, the timing and selection of patients with PSC for LT remains challenging. PSC is a well-established indication for LT in patients with decompensated end-stage liver disease, intractable pruritus, recurrent bacterial cholangitis or with highly suspicious strictures with evidence of dysplasia [5].

In recent years, sarcopenia and body composition as parameters of frailty were identified as risk factors for several chronic diseases [6–8]. For instance, sarcopenic patients have higher risk of developing hepatic encephalopathy as well as acute-on-chronic liver failure (ACLF) (7).

* Corresponding author at: Department of Internal Medicine B, University Hospital Münster, Albert-Schweitzer-Campus 1, Münster 48149, Germany.

E-mail address: michael.praktiknjo@ukmuenster.de (M. Praktiknjo).

¹ Contributed equally as first author.

² Contributed equally as first author.

For years weight loss has been discussed as a prognostic parameter for PSC [9] and some LT regions like Germany accept significant loss of body weight, defined as >10% in 12 months, as a criterion for standard-exception for organ allocation. However, for a given body mass index, the body fat percentage changes depending on sex, ethnicity and individual differences. And while BMI correlates with fat accumulation and metabolic health, it is insensitive to the actual distribution of body fat, especially within the skeletal muscle [10]. In particular, the fat infiltration of skeletal muscle, also known as myosteatosis, as a marker of muscle degeneration, impacts the prognosis of patients with advanced chronic liver disease [11–13].

Several methods for quantifying myosteatosis were proposed and CT as well as MRI techniques may be used [6,11,12,14].

Due to its high sensitivity (86%) and specificity (94%) and its better safety profile compared to the gold-standard ERCP, cholangiography by MRCP is the standard imaging method for the diagnosis as well as surveillance for malignancy or other hepatobiliary complications of PSC [15]. These image data are increasingly available, routinely include skeletal muscle within the scanning field and may be used opportunistically.

Despite these advances in knowledge and increasing availability of MRCP, data on muscle fat infiltration in patients with PSC is scarce. Therefore, the aim of this study is to evaluate the impact of skeletal muscle fat infiltration for the prognosis of patients with primary sclerosing cholangitis.

2. Methods

2.1. Study population

For this study, consecutive patients who presented to our tertiary center from 2007 through 2019 due to PSC were retrospectively evaluated. Included patients were at least 18 years old and had available MRCP imaging at first presentation. Diagnosis of PSC was made by clinical, histological or imaging criteria. Patients were excluded if no diagnostic MRCP was available or if image quality precluded adequate assessment of skeletal muscle mass. Baseline was set at the time of MRCP. Clinical data and laboratory parameters were reviewed for baseline as well as follow-up until December 31st 2020.

Primary endpoint was transplant-free survival (TFS). The study was performed in accordance with the Helsinki Declaration. The study was approved by the institutional ethics committee (Ethikkommission der Medizinischen Fakultät Bonn, 288/21) and necessity for written informed consent was waived due to its retrospective, monocentric design. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03584204.

2.2. Assessment of skeletal muscle fat infiltration

All included patients underwent standardized MRCP on clinical 1.5 Tesla (T) (Intera 1.5 T or Ingenia 1.5 T, Philips Healthcare) or 3.0 T whole-body scanner (Ingenia 3.0 T, Philips Healthcare) including axial T2-weighted turbo spin echo sequences (T2-TSE). The skeletal muscle parameters were measured using T2-TSE images as previously described [11,14,16]. The detailed measurement of skeletal muscle parameters is described in Supplementary Material 1.

Briefly, the paraspinal skeletal muscle compartment including the erector spinae muscles and the spinotransversal muscle group was identified and its contours were manually traced, and bilateral cross-sectional area was calculated. Inter-reader reproducibility was excellent for assessment of skeletal muscle area [ICC = 0.996; 95% confidence interval (CI), 0.980–0.999; $p < 0.001$]. An in-house tool written in MATLAB (The Mathworks, Natick, MA)

was used for quantification of muscle fat infiltration as described previously [14]. The percentage of fat voxels was calculated for the cross-sectional area of skeletal muscle and reported as Intramuscular Fat Fraction (IMFF) (Supplementary Fig. 1).

2.3. Statistical analysis

We performed descriptive statistics for all variables. Non-parametric testing was used to compare different groups when suitable. Correlation of metric variables was performed using Spearman's rank correlation coefficient. For the selection of cut-off values to determine low and high IMFF, receiver-operating characteristics (ROC) analysis with TFS were calculated using Youden index.

The Kaplan-Meier analysis with log-rank test was used to determine the impact of IMFF on TFS. Univariate and multivariate risk analyses were performed including factors with known impact on outcome with Cox regression for TFS. Multivariate analysis included all values with $p < 0.05$ from univariate Cox regression.

Continuous variables are presented as median (range). Categorical variables are presented as absolute cases or percentage. All data was analysed using statistics software SPSS (version 25, IBM, Armonk, NY, USA). $P < 0.05$ was considered a statistically significant difference.

3. Results

3.1. General patient characteristics

Since of 154 screened patients with PSC, MRCP was not available in 38 patients, 116 patients were finally included in the analysis. In this cohort the median age at baseline was 38 (18–71) years and 74 (64%) patients were male. 45 (39%) patients had inflammatory bowel disease diagnosed at baseline. In total, 7 (6%) and 2 (2%) patients had a history of ascites and hepatic encephalopathy, respectively. To further estimate state of liver fibrosis we analysed fibrosis-4 (FIB-4) index to distinguish patients with advanced fibrosis (Cut-off: exclusion of advanced fibrosis: < 1.3 points ($< 65y$) or < 2.0 points ($\geq 65y$), intermediate stage: 1.3 points/2.0 points to 3.25 points, advanced fibrosis: > 3.25 points) (see Table 1). Eight (7%) patients had history of long-term (more than 6 months) corticosteroid use. 1.7% of our PSC cohort were diagnosed with diabetes mellitus type 2. None of the patients suffered from type 1 diabetes mellitus. Median time from diagnosis to imaging was 3.7 years. There was no difference in IMFF regarding concomitant IBD (see Table 1). Body weight at baseline was comparable between patients with low IMFF and high IMFF ($\geq 15\%$) (see Table 1). In total, 15 (13%) of patients had significant weight loss, defined as loss of $> 10\%$ of body weight within 12 months. 10% of PSC patients experienced a single episode of cholangitis up to a frequency of maximum 2 episodes per year prior to baseline MRI. Median MELD, Mayo Risk and Amsterdam-Oxford scores were 6 (6–35), -0.917 (-2.3 – 2.7) and 1.308 (0.3–3.2), respectively. During 10-year follow up 15 (13%) patients died and 15 (13%) patients received liver transplantation (LT). Further general characteristics are detailed in Table 1.

3.2. Intramuscular fat fraction

IMFF was used as a surrogate parameter of myosteatosis. Median IMFF was 6% (1–59%). ROC analysis was performed to determine a cut-off of 15% for the prediction of 10-year survival. The cohort was then divided according to this cut-off in low ($< 15\%$; $n = 103$) and high IMFF ($\geq 15\%$; $n = 13$). Patients in the high IMFF group were significantly older (49 [23–71] vs. 36 [18–71],

Table 1
General characteristics stratified for intramuscular fat fraction.

	Parameter at baseline (MRI 1)	All n = 116	Intramuscle Fat < 15% n = 103	Intramuscle Fat ≥ 15% n = 13	p
General Clinical	Age [years]	38 (18–71)	36 (18–71)	49 (23–71)	<0.001***
	Sex [male / female]	74/42 (64/36%)	67/36 (65/35%)	7/6 (54/46%)	0.308
	Height [cm]	175 (103–194)	174 (103–194)	182 (160–190)	0.243
	Weight [kg]	70 (16–106)	70 (16–106)	79 (39–95)	0.546
Baseline Scores	MELD	6 (6–35)	6 (6–35)	10 (6–21)	0.018*
	Mayo Risk			0.027 (–1.1–0.1)	0.764
	Amsterdam-Oxford			1.472 (0.7–2.0)	0.995
	Fib4-Index ^a			2.48 (0.29–4.08)	0.021
	Fib4 no / intermediate / advanced fibrosis ^a			4 / 5 / 4 (31 / 38 / 31%)	0.017
	EASL non-invasive high risk stratification ^b			11 (85%)	0.109
Baseline Clinical	Small duct PSC	4 (3%)	4 (4%)	0	0.748
	IBD before baseline	45/71 (39/61%)	40/63 (39/61%)	5/8 (39/61%)	0.615
	Hepatobiliary malignancy before baseline	2 (2%)	1 (1%)	1 (8%)	0.212
	Colorectal malignancy before baseline	9 (8%)	7 (7%)	2 (15%)	0.265
	Cholangitis before baseline	12 (10%)	9 (9%)	3 (23%)	0.133
	Significant Weight Loss	15 (13%)	12 (12%)	3 (23%)	0.374
	10-year transplant-free survival	86 (74%)	81 (79%)	5 (38%)	0.004**

MELD: Model of End-Stage Liver Disease, IBD: inflammatory bowel disease; a: n = 108, b: n = 107.

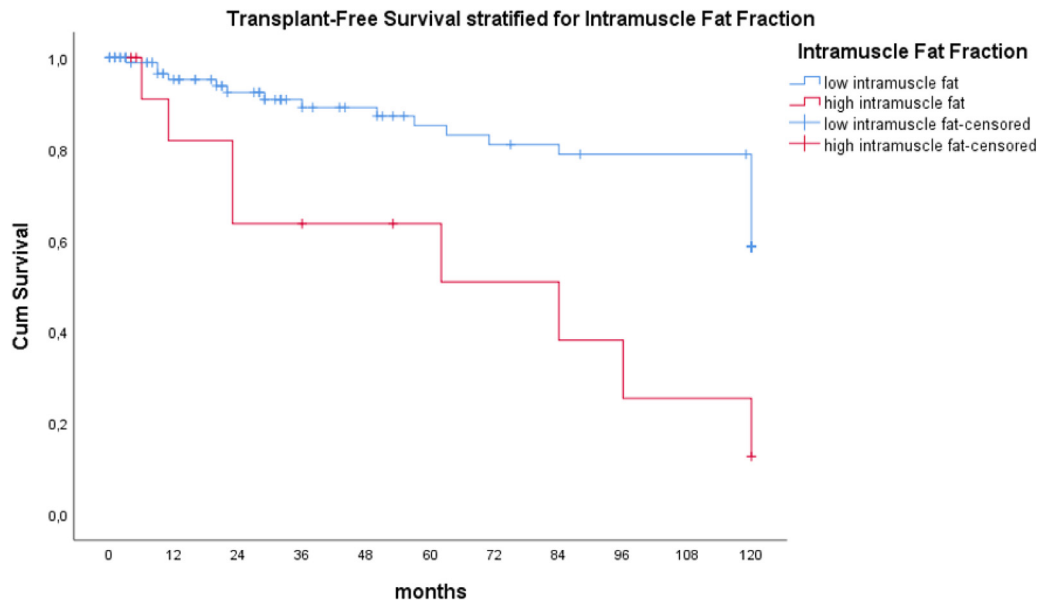


Fig. 1. Kaplan-Meier survival plot for 10-year transplant-free survival, stratified by Intramuscular Fat-Fraction (IMFF). High IMFF (≥15%), red line; Low IMFF (<15%), blue line. P by log-rank.

$p < 0.001$) and had significantly higher MELD (10 [6–21] vs. 6 [6–35], $p = 0.018$) compared to the low IMFF group. The other general characteristics including IBD and risk scores (Mayo Risk and Amsterdam-Oxford score) were similar between the two groups (Table 1).

3.3. Transplant-free survival stratified by IMFF

The high IMFF group showed significantly lower 10-year survival compared to the low IMFF group (38% vs. 79%, $p = 0.004$). Kaplan-Meier survival analysis confirmed significantly lower 10-year TFS for the high IMFF compared to the low IMFF group (p by log-rank < 0.001) (Fig. 1). In univariate Cox regression analysis high IMFF (HR 4.424 CI 1.762–11.112, $p = 0.002$), age (HR 1.048 CI 1.016–1.080, $p = 0.003$) and FIB-4 index (HR 2.004 CI 1.176–3.418, $p = 0.011$) were significantly associated with 10-year TFS. MELD ($p = 0.097$), Mayo Risk ($p = 0.865$) and Amsterdam-Oxford score

($p = 0.612$) as well as significant weight loss ($p = 0.327$) or non-invasive risk stratification according to EASL guidelines ($p = 0.110$) did not reach statistical significance.

The multivariate regression model including IMFF, age, FIB-4 and significant weight loss revealed high IMFF (HR 3.215 CI 1.104–9.366, $p = 0.032$) and age (HR 1.031 CI 1.001–1.063, $p = 0.045$) as independent predictors of 10-year TFS, but not significant weight loss ($p = 0.673$) or FIB-4 index ($p = 0.786$) (Table 2).

4. Discussion

This study shows that in patients with PSC clinical routine MRCP can be opportunistically analyzed to measure intramuscular fat fraction (IMFF) as a surrogate of body composition. Moreover, in our study IMFF turned out to be an independent predictor of 10-year transplant-free survival, while significant weight loss was not.

Table 2
Univariate/multivariate cox-regression analysis for transplant-free survival.

Univariate				Multivariate		
Parameter	p	HR	CI	p	HR	CI
Intramuscular Fat	0.033	1.031	1.002–1.060			
High IMFF	0.002	4.424	1.762–11.112	0.032	3.215	1.104–9.366
MELD	0.097					
Mayo Risk	0.865					
Amsterdam Oxford	0.612					
Age	0.003	1.048	1.016–1.080	0.045	1.031	1.001–1.063
Fib4 advanced fibrosis	0.011	2.004	1.176–3.418	0.786		
EASL non-invasive high risk stratification	0.110					
Significant Weight Loss	0.327			0.618		

MELD: Model of End-Stage Liver Disease, IMFF: Intramuscular Fat Fraction.

Markers of body composition have been reported as predictors of outcome for several chronic liver diseases. While the total skeletal muscle mass was identified as an important predictive parameter, decreased muscle quality due to fat infiltration, also known as myosteatosis, has been additionally identified in recent years. Our data suggests that in PSC patients increased fat infiltration of skeletal muscle is associated with a more advanced disease stage and with worse outcome; a finding which is well in line with the literature in other liver diseases including autoimmune liver disease [11–13,17].

The development of myosteatosis in PSC may be a manifestation of an altered metabolism by gut dysbiosis, which has also been shown to be characteristic for PSC [18]. This results in systemic inflammatory processes and ultimately a more progressive disease course [19]. The present study, therefore, warrants active screening of patients with PSC for skeletal muscle quality [6]. Screening for these factors may facilitate identification of high-risk patients which may require intensified monitoring. In clinical practice, MRCP are increasingly available due to their prominent role in the diagnostic algorithm for PSC and in surveillance for cholangiocellular carcinoma or detection of dominant strictures. A circumstance that is rather unique for PSC as opposed to other immunological liver diseases with less abundant MRI data such as primary biliary cirrhosis or autoimmune hepatitis. Therefore, opportunistically measured IMFF seems to represent a promising and easy-to-apply new imaging biomarker for outcome stratification in PSC patients. Since there is no curative medical or interventional therapy, identification of high-risk patients may have implication for prioritization for LT organ allocation. Interestingly, some LT regions include significant body weight loss (>10% in 12 months) as standard-exception criterion for organ allocation. However, in our cohort IMFF and age were the only independent predictors, while significant weight loss was not. This study suggests further investigation of markers of body composition as additional and accurate parameters of organ allocation as proposed for patients with cirrhosis [20].

We acknowledge several limitations of this study. As with other monocentric retrospective studies, the generality of our findings cannot be warranted and validation studies are needed. Moreover, the retrospective character precluded functional assessment of muscle function. However, our results indicate that myosteatosis can be easily quantified from routine diagnostic MRCP imaging and thus, our findings legitimate larger and especially prospective investigations, which ultimately may reinforce the utility of our findings for clinical routine.

In conclusion, we suggest that IMFF, as a surrogate parameter for myosteatosis, is an independent predictor of transplant-free survival in patients with PSC. This emphasizes the great value of opportunistic screening for skeletal muscle quality from routine diagnostic MRCP in identifying high-risk PSC patients with an easy-to-apply imaging biomarker.

Data availability

The datasets generated and analyzed during the current study are mainly included in this published article and its supplementary information files. Datasets not directly included in this article are available from the corresponding author on reasonable request within the regulatory restrictions of German GDPR.

Financial support

MP is funded by the Ernst-und-Berta Grimmke Foundation (No. 5/19) and BONFOR research program of the University of Bonn (grant ID 2020-2A-07 and 2021-2A-07) and by the Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG, German Research Foundation) under Germany's Excellence Strategy – EXC2151 – 390873048. JC is funded by grants from the Else Kröner-Fresenius-Stiftung (2014_Kolleg.05) and BONFOR research program of the University of Bonn (grant ID 2019-2-08). The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Declaration of Competing Interest

No conflict of competing interest exists.

Author contribution

Michael Praktijnjo: Data curation, Funding acquisition, Formal analysis, Writing – original draft. **Taotao Zhou:** Data curation, Funding acquisition, Formal analysis, Writing – original draft. **Maximiliane Krüsken:** Data curation, Funding acquisition, Formal analysis, Writing – original draft. **Torid Jacob:** Data curation, Funding acquisition, Formal analysis. **Alois M. Sprinkart:** Data curation, Funding acquisition, Formal analysis. **Sebastian Nowak:** Data curation, Funding acquisition, Formal analysis. **Markus Kimmann:** Data curation, Funding acquisition, Formal analysis. **Leona Dold:** Data curation, Funding acquisition, Formal analysis. **Johannes Chang:** Data curation, Funding acquisition, Formal analysis. **Christian Jansen:** Data curation, Funding acquisition, Formal analysis. **Christian P. Strassburg:** Project administration, Writing – review & editing, Data curation. **Julian Luetkens:** Project administration, Writing – review & editing, Data curation. **Tobias J. Weismüller:** Conceptualization, Data curation, Funding acquisition, Formal analysis, Writing – original draft, Project administration, Writing – review & editing, Resources, Software, Supervision.

Acknowledgments

We thank all technicians for their excellent technical assistance.

Supplementary materials

Supplementary material associated with this article can be found, in the online version, at doi:[10.1016/j.dld.2023.08.037](https://doi.org/10.1016/j.dld.2023.08.037).

References

- [1] Weismüller TJ, et al. Patient age, sex, and inflammatory bowel disease phenotype associate with course of primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2017;152:1975–84 .e8.
- [2] Dyson JK, Beuers U, Jones DEJ, Lohse AW, Hudson M. Primary sclerosing cholangitis. *Lancet Lond Engl* 2018;391:2547–59.
- [3] Rupp C, et al. Effect of scheduled endoscopic dilatation of dominant strictures on outcome in patients with primary sclerosing cholangitis. *Gut* 2019;68:2170–8.
- [4] Vesterhus M, Karlsen TH. Emerging therapies in primary sclerosing cholangitis: pathophysiological basis and clinical opportunities. *J Gastroenterol* 2020;55:588–614.
- [5] Hildebrand T, et al. Biliary strictures and recurrence after liver transplantation for primary sclerosing cholangitis: a retrospective multicenter analysis. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc* 2016;22:42–52.
- [6] Merli M, et al. EASL clinical practice guidelines on nutrition in chronic liver disease. *J Hepatol* 2019;70:172–93.
- [7] Praktiknjo M, et al. Sarcopenia is associated with development of acute-on-chronic liver failure in decompensated liver cirrhosis receiving transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Clin Transl Gastroenterol* 2019;10:e00025.
- [8] Ebadi M, et al. Review article: prognostic significance of body composition abnormalities in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;52:600–18.
- [9] Goldberg DS. Liver transplant in patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterol Hepatol* 2016;12:127–9.
- [10] Borga M, et al. Advanced body composition assessment: from body mass index to body composition profiling. *J Investig Med Off Publ Am Fed Clin Res* 2018;66:1–9.
- [11] Praktiknjo M, et al. Fat-free muscle mass in magnetic resonance imaging predicts acute-on-chronic liver failure and survival in decompensated cirrhosis. *Hepatology* 2018;67:1014–26.
- [12] Nardelli S, et al. Muscle alterations are associated with minimal and overt hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis. *Hepatology* 2019; doi:10.1002/hep.30692.
- [13] Montano-Loza AJ, et al. Sarcopenic obesity and myosteatosis are associated with higher mortality in patients with cirrhosis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2016;7:126–35.
- [14] Faron A, et al. Body composition analysis using CT and MRI: intra-individual intermodal comparison of muscle mass and myosteatosis. *Sci Rep* 2020;10:11765.
- [15] Schramm C, et al. Recommendations on the use of magnetic resonance imaging in PSC-A position statement from the International PSC Study Group. *Hepatology* 2017;66:1675–88.
- [16] Faron A, et al. Quantification of fat and skeletal muscle tissue at abdominal computed tomography: associations between single-slice measurements and total compartment volumes. *Abdom Radiol N Y* 2019;44:1907–16.
- [17] Amevor AA, et al. Sarcopenia is highly prevalent in children with autoimmune liver diseases and is linked to visceral fat and parent-perceived general health. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver* 2021. doi:10.1111/liv.15108.
- [18] Nakamoto N, et al. Gut pathobionts underlie intestinal barrier dysfunction and liver T helper 17 cell immune response in primary sclerosing cholangitis. *Nat Microbiol* 2019;4:492–503.
- [19] Cazzagon N, et al. Cholangiocyte senescence in primary sclerosing cholangitis is associated with disease severity and prognosis. *JHEP Rep Innov Hepatol* 2021;3:100286.
- [20] van Vugt JLA, et al. A model including sarcopenia surpasses the MELD score in predicting waiting list mortality in cirrhotic liver transplant candidates: a competing risk analysis in a national cohort. *J Hepatol* 2018;68:707–14.