

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

Muskuloskeletale Veränderungen bei Morbus Crohn in der
Magnetresonanz-Enterographie

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

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr.med.

(doctor medicinae)

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

vorgelegt von Oksana Melekh
aus Kholodnovidka (Ukraine)

Magdeburg 2024

Klinikdirektor: Professor Dr. med. Maciej Pech

Betreuer: Professor Dr.med. Alexey Surov

Bibliographische Beschreibung

Melekh, Oksana: Muskuloskelettale Veränderungen bei Morbus Crohn in der Magnetresonanz-Enterographie. - 2024. - 71 Bl.

Diese kumulative Doktorarbeit basiert auf den folgenden Publikationen:

Publikation 1:

Melekh O, Barajas Ordonez F, Melekh B, Rodríguez-Feria P, Pech M, Flintrop W, Surov A. Association between sacroiliac joint forms and subchondral changes in patients with Crohn's disease. Int J Rheum Dis. 2024 Mar; 27(3). doi: 10.1111/1756-185X.15046, PMID: 38414165.

(nachfolgend Originalarbeit 1 genannt)

Publikation 2:

Melekh B, Barajas Ordonez F, **Melekh O**, Flintrop W, Pech M, Surov A. Diagnostic value of apparent diffusion coefficient of psoas muscles for evaluating complications in patients with Crohn's disease. Prz Gastroenterol. 2024; 19:74-80. doi: 10.5114/pg.2024.134519.

(nachfolgend Originalarbeit 2 genannt)

Publikation 3:

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

(nachfolgend Originalarbeit 3 genannt)

Kurzreferat

Gegenwärtig übersteigt der diagnostische Nutzen der Magnetresonanz-Enterographie (MRT-Enterographie) weitgehend die Beurteilung von Darmveränderungen bei Morbus Crohn (MC). Insbesondere der Nachweis von Veränderungen an den Iliosakralgelenken (ISG) bleibt von großem Interesse für zahlreiche Forscher, da sowohl die Ursache als auch die Bedeutung dieser Befunde bei der MRT-Enterographie noch nicht vollständig verstanden sind. Während automatisierte Bildanalysemethoden zunehmend eingesetzt werden, wird die MRT-Enterographie auch aktiv genutzt, um Veränderungen der Körperzusammensetzungsparameter hinsichtlich ihrer prognostischen Rolle bei Komplikationen und der Wirksamkeit der Therapie zu bewerten.

Das Ziel unserer Arbeit war: den Zusammenhang zwischen anatomischen Varianten und subchondralen Veränderungen der ISG sowie zwischen dem *apparent diffusion coefficient* (ADC) der Skelettmuskulatur und der MC-Aktivität und dem MC-Verlauf als risikorelevante Faktoren zu analysieren (Originalarbeit 1 und 2); die Beziehung zwischen den Körperzusammensetzungsparametern und MC-Komplikationen zu bewerten (Originalarbeit 3).

In der 1. Originalarbeit wurde festgestellt, dass atypische ISG-Formen als Risikofaktor (ermittelt durch univariate und multivariate Analysen: odds ratio (OR): 4,185, 95 %-Konfidenzintervall (KI): 1,155–15,160; $p = 0,029$; OR: 5,986, 95 %-KI: 1,293–27,700; $p = 0,022$) für strukturelle subchondrale Veränderungen identifiziert wurden. Es konnte kein Zusammenhang zwischen Knochenmarködemen und atypischen Formen festgestellt werden. In der 2. Originalstudie konnten wir einen bemerkenswerten Unterschied bei den ADC-Werten der Lendenmuskulatur feststellen, die bei MC-Patienten mit einem unkomplizierten Verlauf signifikant niedriger sind. Die Beobachtungsdaten legen nahe, dass der ADC als bildgebender Biomarker für myopathische Veränderungen bei MC-Patienten betrachtet werden kann. In der 3. Originalarbeit wurden ein erhöhtes Verhältnis von viszeralem zu subkutanem Fettgewebe (VAT/SAT-Verhältnis) und positives *creeping fat* (CrF) (OR: 3,82, 95 %-KI 1,34–10,85; $p = 0,01$ und OR 5,07, 95 %-KI 1,76–14,56; $p = < 0,001$, bzw.) als Risikofaktoren für Fisteln festgestellt.

Schlüsselwörter: Magnetresonanzenenterographie, Morbus Crohn, Iliosakralgelenk, Sklerosis, viszerales Fettgewebe, subkutanes Fettgewebe.

Inhaltsverzeichnis

1. Abkürzungsverzeichnis	5
2. Einführung	6
2.1 Prävalenz, Kosten und Risikofaktoren für Arbeitsunfähigkeit	6
2.2 Extraintestinale Manifestationen von Morbus Crohn	7
2.3 Rheumatologische Manifestationen	8
2.5 Parameter der Körperzusammensetzung	9
2.6 Zielsetzung der Arbeit	11
3. Material und Methoden	12
3.1 Studiendesign und Population	12
3.2 Untersuchungstechnik von MRT-Enterographie	12
3.3 Beurteilung eines Zusammenhangs zwischen Formen und subchondralen Veränderungen des ISG	12
Einschluss- und Ausschlusskriterien:	12
Analyse der ISG-Veränderungen	13
Analyse der ISG-Form	13
3.4 Beurteilung der interstitiellen Komplikationen im Zusammenhang mit Veränderungen der Körperzusammensetzung und des Creeping Fat	14
Einschluss- und Ausschlusskriterien	14
Analyse der interstitiellen Komplikationen und Veränderungen des Creeping Fat	14
Analyse der Körperzusammensetzung	14
3.5 Beurteilung der Veränderungen der Psoasmuskulatur im Zusammenhang mit MC-Komplikationen und Aktivität	15
Einschluss- und Ausschlusskriterien	15
Beurteilung der Muskelparameter	15
Beurteilung der MC-Aktivität	16
3.6 Statistische Analyse	16
4. Ergebnisse eigener Arbeit	18
Originalarbeit 1	18
Originalarbeit 2	20
Originalarbeit 3	22
5. Diskussion	23
5.1 Limitationen	27
6. Zusammenfassung	30
7. Literaturverzeichnis	31
8. Publikationen	41
8.1. Publikation 1	41
8.2. Publikation 2	50
8.3. Publikation 3	56
9. Anhang	67

9.1 Danksagungen	67
9.2. Ehrenerklärung.....	68
9.3 Erklärung zur strafrechtlichen Verurteilung.....	69
9.4 Darstellung des Bildungsweges.....	70
9.5 Liste der Publikationen.....	71

1. Abkürzungsverzeichnis

ADC (engl.)	apparent diffusion coefficient
ASAS	International Society for the Assessment of Spondyloarthritis
CED	chronisch entzündliche Darmerkrankung
CrF (engl.)	creeping fat
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
DM	Dermatomyositis
EIM	extraintestinale Manifestationen
HR (engl.)	hazard ratio
i.v.	intravenös
IMAT	intramuskuläres Fettgewebe
KI	Konfidenzintervall
ICC	Intraclass-Korrelationskoeffizient
IQR	Interquartilbereich
ISG	Iliosakralgelenk
MW	Mittelwert
MaRIA (engl.)	Magnetic Resonance Index of Activity
MC	Morbus Crohn
MRT-Enterographie	Magnetresonanz-Enterographie
MRT	Magnetresonanztomographie
OR (engl.)	odds ratio
p.o.	per os
PACS (engl.)	Picture Archiving and Communication System
PM	Polymyositis
PMI	Psoas-Muskel-Index
RCE	relatives Kontrastmittelenhancement
ROI (engl.)	region of interest
SAT	subkutanes Fettgewebe
SATI	subkutaner Fettgewebsindex
SD	Standardabweichung
SMI	Skelett-Muskel-Index
SMT	Skelettmuskulatur
TAT	totales Fettgewebe
VAT	viszerales Fettgewebe
VATI	viszeraler Fettgewebsindex
VAT/SAT	Verhältnis von viszeralem zu subkutanem Fettgewebe
WSI	Wandsignalintensität

2. Einführung

2.1 Prävalenz, Kosten und Risikofaktoren für Arbeitsunfähigkeit

MC ist eine chronisch entzündliche Darmerkrankung, deren Ursache unbekannt ist und die mit fortschreitendem Verlauf zu erheblichen Behinderungen und Morbidität führt [1]. Aktuelle epidemiologische Untersuchungen haben eine Stabilisierung der Prävalenz in westlichen Ländern gezeigt, in den Ländern Afrikas, Asiens und Südamerikas sowie Osteuropas ist jedoch ein deutlicher Anstieg zu verzeichnen [2].

Gegenwärtig zählt MC zu den kostspieligsten chronischen Krankheiten in Europa [3,4]. Aufgrund seines vorrangigen Auftretens bei jungen Menschen im erwerbsfähigen Alter (20–40 Jahre) verursacht die Krankheit signifikante wirtschaftliche und soziale Belastungen. Laut dem Arbeitsunfähigkeitsregister (TREAT-Register) sind 16 % der Arbeitsunfähigkeiten auf MC zurückzuführen [5].

Unter den wirtschaftlichen Belastungen für das Gesundheitssystem versteht man sowohl direkte als auch indirekte Kosten [6]. Direkte Kosten beziehen sich auf Ausgaben im Zusammenhang mit medizinischen Interventionen wie Krankenhausaufenthalte, Operationen, Labortests, Medikamenten und ärztlichen Honoraren. Indirekte Kosten, auch als soziale Kosten bekannt, entstehen durch Produktivitätsverluste aufgrund von Arbeitsausfällen, vorzeitigem Ausscheiden aus dem Berufsleben, vorzeitigem Tod sowie durch Krankenhausbesuche und Beeinträchtigungen der Freizeitaktivitäten, einschließlich Reisen und verpassten oder abgesagten Urlauben. Forschungsstudien haben offenbart, dass die Gesamtkosten für Patienten mit mittelschwerem MC um 22 % höher liegen als für Patienten in Remission [6]. Es ist erwähnenswert, dass die Patienten mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung (CED) im Durchschnitt etwa 4 Wochen pro Jahr krankheitsbedingt abwesend sind, wobei die durchschnittliche Dauer des Krankenhausaufenthalts bis zu 10 Tage beträgt [3]. Die Abwesenheit vom Arbeitsplatz kann bis zu 6 Wochen pro Jahr betragen [3,4]. Die Lebensqualität dieser Patienten verschlechtert sich erheblich, wobei bei 44 % dieser Personen die Erkrankung zur Entlassung aus dem Beruf führt und sich dies bei 52 % negativ auf ihre Ausbildung auswirkt [7].

Besonders deutlich steigen diese Gesundheitskosten mit dem Schweregrad der Erkrankung, ihrer Prävalenz, Komplexität, dem Auftreten extraintestinaler Manifestationen (EIM) und Komplikationen. EIM werden mit hohen Medikamentenkosten in Verbindung gebracht, was die Bedeutung eines

multidisziplinären Ansatzes für das CED-Management unterstreicht [6,8]. Die frühzeitige Erkennung dieser Komplikationen und die Risikostratifizierung können dazu beitragen, Patienten aus Gesundheits- und Kostensicht effektiver zu behandeln [9].

Aufgrund der weltweit steigenden Prävalenz und vielfältigen klinischen Manifestationen ist MC aufgrund seiner hohen Morbidität und der intensiven Inanspruchnahme des Gesundheitssystems zu einem globalen öffentlichen Gesundheitsproblem geworden.

2.2 Extraintestinale Manifestationen von Morbus Crohn

MC ist eine intermittierend auftretende Krankheit, die jeden Teil des Verdauungstrakts beeinträchtigen und zu einer Vielzahl von Komplikationen führen kann [10]. Gemäß der Montreal-Klassifikation werden verschiedene Formen von MC je nach Verlauf unterschieden, darunter nicht-strikurierende und nicht-penetrierende Formen sowie strikturierende und penetrierende Formen [11].

Derzeit ist MC nicht nur durch eine Schädigung des Magen-Darm-Trakts, sondern auch anderer Organe gekennzeichnet. Die extraintestinalen Formen umfassen Haut-, Augen- und Gelenkbefall sowie die Störungen des hepatobiliären und kardiothorakalen Systems [12]. Insgesamt werden die extraintestinalen Formen bei 21–47 % der Patienten beobachtet [13]. Der größte Anteil entfällt auf muskuloskelettale Manifestationen (rheumatologische Form) und macht 10–30 % der Fälle aus [14]. Das Erscheinungsbild der rheumatologischen Form bei MC ist unterschiedlich: bei einigen Patienten wird sie diagnostiziert, bevor die Diagnose gestellt wird; und bei anderen kann sie gleichzeitig oder sogar nach der Diagnosefeststellung auftreten [15]. Die Risikofaktoren für die Entwicklung extraintestinaler Formen sind ein aktiver Prozess des Gastrointestinaltrakts sowie bereits bekannte genetische Faktoren, eine Appendektomie in der Anamnese, Rauchen oder EIM wie ein Erythema nodosum und ein Pyoderma gangraenosum [14]. Trotz der Identifizierung einer Reihe von Risikofaktoren ist die Pathogenese dieser Krankheit immer noch nicht vollständig verstanden. Ein weiteres Problem ist eine fehlende standardisierte Diagnostik zum Nachweis extraintestinaler MC-Formen, wodurch der extraintestinale MC-Befall oft unterdiagnostiziert bleibt [16].

2.3 Rheumatologische Manifestationen

Rheumatologische Manifestationen bei CED sind häufig und umfassen periphere Arthritis, axiale Beteiligung (wie Spondylitis ankylosans und Sakroiliitis), periphere Enthesitis, sekundäre Osteoporose und sekundäre hypertrophe Osteoarthropathie [9]. Populationsbasierte Studien der European Spondyloarthritis Study Group haben gezeigt, dass die Prävalenzraten für Spondylitis ankylosans zwischen 1 und 45,1 % lagen, für Sakroiliitis zwischen 1,9 und 45,7 %, für periphere Arthritis zwischen 2,8 und 30,6 % und für Enthesopathie zwischen 5,4 und 50 % der Patienten [9,17,18]. Die meisten dieser Studien berichten über ähnliche Ergebnisse bezüglich peripherer und axialer Beteiligung sowohl bei MC als auch bei Colitis ulcerosa [9]. Arthritis oder axiale Symptome können den gastrointestinalen Symptomen über einen längeren Zeitraum vorausgehen, und der Gesundheitszustand der Patienten kann als Leiden an einer undifferenzierten Spondylarthropathie betrachtet werden, bis eine CED diagnostiziert wird [19]. Studien von Mielants und Veys haben Hinweise darauf geliefert, dass Patienten mit undifferenzierter Spondylarthropathie und sogar ankylosierender Spondylitis unter subklinischer Darmentzündung leiden können, die eine wichtige Rolle bei der Entstehung und Aufrechterhaltung von Gelenkentzündungen spielt [20].

Es gibt keine spezifischen Befunde, die den Verdacht auf eine Arthritis aufgrund von MC bestätigen können [21]. Die Diagnose kann jedoch im passenden klinischen Kontext vermutet werden. Die Laborergebnisse sind in der Regel unspezifisch. Die Blutsenkungsgeschwindigkeit, das C-reaktive Protein (CRP) und andere Akute-Phase-Reaktanten sind oft erhöht. Der Rheumafaktor ist in der Regel nicht vorhanden, und die meisten Patienten zeigen keine antinukleären Antikörper [22].

Radiologische Untersuchungsmethoden spielen gegenwärtig eine entscheidende Rolle bei der Erkennung von Spondylitis ankylosans und Sakroiliitis. Die International Society for the Assessment of Spondyloarthritis (ASAS) hat die Diagnosekriterien für Sakroiliitis aktualisiert, wobei der Fokus auf dem Nachweis von Knochenschwellungen der ISG bei MRT-Untersuchungen liegt [23].

Die Bedeutung struktureller Veränderungen im subchondralen Bereich der Iliosakralgelenke ist jedoch noch nicht vollständig verstanden [24]. Zum Beispiel erfordert die klinische Relevanz des Auftretens von Bereichen mit Fettmetaplasie weitere Untersuchungen [23,25]. Ebenso ist das Auftreten von Knochenmarködemen

umstritten, da sie auch bei degenerativen Veränderungen auftreten können. Derzeit wird intensiv untersucht, wie die Variabilität der anatomischen Struktur der ISG die Entwicklung mechanischer Belastungen beeinflusst und welche Rolle sie bei der Entstehung entzündlicher und degenerativer Veränderungen der ISG spielt [26–28].

Es ist ebenfalls wichtig zu betonen, die Forschung asymptomatischer oder subklinischer Formen der Sakroiliitis bei MC nicht zu vernachlässigen. Im Jahr 2022 zeigte eine aktuelle Studie von Cereser et al. eine hohe Häufigkeit von nicht diagnostizierter Sakroiliitis bei MC-Patienten, die eine MRT-Enterographie bekamen. Demnach wurde eine asymptomatische Sakroiliitis bei 20 % der älteren Bevölkerung und bei 6,7 % der pädiatrischen Bevölkerung diagnostiziert [29]. Die Ergebnisse dieser Arbeit bekräftigen nur die Tatsache, dass extraintestinale MC-Formen oft übersehen werden und nur in den späten Stadien diagnostiziert werden können. Sakroiliitis führt zu lang anhaltenden Rückenschmerzen, die vor allem bei jungen Patienten zu einer Verschlechterung der Lebensqualität und einer Abnahme der Arbeitsfähigkeit führen [30–33]. Daher bestimmt die Früherkennung von Schäden am Bewegungsapparat die weitere Behandlungsstrategie. Gegenwärtige Behandlungsansätze umfassen pharmazeutische Wirkstoffe wie nichtsteroidale entzündungshemmende Medikamente, krankheitsmodifizierende antirheumatische Medikamente und biologische entzündungshemmende Medikamente. Darum ist die Ausweitung diagnostischer Verfahren wie Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT), die gleichzeitig Veränderungen im Darm und im Bewegungsapparat frühzeitig erkennen würden, ein dringendes Anliegen für Forscher und Kliniker.

2.5 Parameter der Körperzusammensetzung

In einer aktuellen systematischen Übersicht von Tang et al. aus dem Jahr 2023 wurde gezeigt, dass Körperzusammensetzungsparameter ungünstige Ergebnisse für MC-Patienten vorhersagen können [34]. Sarkopenie wurde mit einer längeren Krankheitsdauer, einem komplexeren Phänotyp und einer höheren Krankheitsaktivität in Verbindung gebracht [34–37]. Darüber hinaus wurde festgestellt, dass Sarkopenie ein Risikofaktor für die Notwendigkeit einer Operation (hazard ratio (HR) = 4,31, 95 %-KI: 1,36–13,70) und für postoperative Komplikationen (HR = 3,84, 95%-KI: 1,480–9,974) ist [35–37]. Eine bevölkerungsbasierte Studie von Sharif et al. aus dem Jahr 2022 mit 2085 Patienten

mit Polymyositis (PM) und Dermatomyositis (DM) sowie 10.193 Patienten als Kontrollgruppe ergab, dass die Inzidenz von MC bei Patienten mit PM/DM signifikant höher war (OR = 1,73, 95 %-KI: 1,05–2,86) [38]. Die Ergebnisse, wie die gemeldeten klinischen Fälle von Augen- oder Wadenmyositis bei MC-Patienten, unterstützen die Hypothese einer entscheidenden Rolle einer geringgradigen systemischen Entzündung bei der Störung der Hämostase der Skelettmuskulatur, die zu Sarkopenie führt [39,40]. Daher besteht Bedarf an zusätzlichen Methoden zur Beurteilung des Ausmaßes des Muskelschwunds und zur Erkennung intramuskulärer Störungen wie etwa leichter Entzündungen, die unsere diagnostischen und prognostischen Werte bei MC-Patienten erheblich erweitern können. Aktuelle Studien haben gezeigt, dass die diffusionsgewichtete Bildgebung, quantifiziert durch den scheinbaren Diffusionskoeffizienten, Störungen der intramuskulären Mikrostruktur widerspiegeln kann, beispielsweise bei Tumoren oder Muskeln [41–46].

Die Beurteilung der Körperzusammensetzung spielt eine entscheidende Rolle bei MC-Patienten, da Mangelernährung und entzündliche Reaktionen zu einem Verlust an Skelettmuskelmasse und einer Veränderung der Fettverteilung führen können [36]. Insbesondere kann das Auftreten von CrF, das entzündete Darmabschnitte umgibt, die Produktion entzündungsfördernder Hormonen wie Adiponektin, Leptin und Resistin erhöhen [47–50]. Daher ist eine detaillierte Analyse der Körperzusammensetzung von entscheidender Bedeutung, um das Verständnis der Methoden für Diagnose, Behandlung und Prognose von MC-Patienten zu vertiefen.

2.6 Zielsetzung der Arbeit

Durch die aktive Entwicklung und Anwendung automatisierter Methoden zur Auswertung radiologischer Bilder besteht die Möglichkeit, den diagnostischen Nutzen der MRT-Enterographie erheblich zu erweitern. Dabei geht es nicht nur um die Bewertung von Darmveränderungen, sondern auch um die Identifizierung extraintestinaler Manifestationen, einschließlich der ISG und der Körperzusammensetzung. Unser Ziel ist es daher, den diagnostischen Wert der Erkennung extraintestinaler MC-Manifestationen während der MRT-Enterographie zu bewerten.

Um die gestellte Aufgabe zu bewältigen, wurden die folgenden Themen untersucht:

1. Bewertung einer Beziehung zwischen anatomischen Varianten des ISG und subchondralen Veränderungen (*Originalarbeit 1*).
2. Beurteilung des Zusammenhangs zwischen ADC-Werten der Skelettmuskulatur und der Aktivität oder dem Verhalten von MC als Hochrisikomerkmale (*Originalarbeit 2*).
3. Beurteilung der Körperzusammensetzungsparameter und des CrF als Prädiktoren für den Auftritt von Komplikationen (*Originalarbeit 3*).

3. Material und Methoden

3.1 Studiendesign und Population

Die Studie wurde gemäß den Grundsätzen der Deklaration von Helsinki durchgeführt und erhielt die Genehmigung vom Institutional Review Board (Nr. 145/21) der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Deutschland.

Die retrospektive Datenerfassung der studienrelevanten Daten umfasst alle Patienten, die im Zeitraum vom 01.06.2010 bis 01.04.2020 sich einer MRT-Enterographie für die Einschätzung des Krankheitsverlaufes, des Auftretens der Komplikationen und des Ansprechens auf die Therapie unterzogen.

Die klinischen Daten, einschließlich Geschlecht, Gewicht, Größe, Alter, Rauchgewohnheiten, Krankheitsdauer, CRP-Werte, Komplikationen (wie Strikturen, Fisteln, Abszesse), sowie Informationen über Medikamente und vorherige Bauchoperationen, wurden aus unserer internen Datenbank (MEDICO KIS, CompuGroup Medical SE & Co. KGaA, Koblenz, Deutschland) extrahiert.

3.2 Untersuchungstechnik von MRT-Enterographie

Die MRT-Enterographie wurde unter Verwendung eines 1,5-Tesla-MRT-Scanners (Intera, Philips Healthcare, Best, Niederlande) durchgeführt, wobei die Patienten in Rückenlage positioniert wurden und ein Ganzkörper-Oberflächenspulensystem verwendet wurde. Das Untersuchungsprotokoll beinhaltete eine Vorbereitung mit nächtlichem Fasten vor der Untersuchung. Die Darmdistension wurde erreicht, indem den Patienten über einen Zeitraum von 4 Stunden kleine Mengen von 1200 ml 2,5 % Sorbitol oral verabreicht wurden. Zur Hemmung der Darmperistaltik wurde eine intravenöse Injektion von 20 mg/ml N-Butylscopolamin (Buscopan, Boehringer Ingelheim, Deutschland) verabreicht. Bei allen MRT-Enterographien wurde Gadolinium (Gadovist, Bayer Vital, Leverkusen, Deutschland) als Kontrastmittel in einer Dosierung von 0,1 ml/kg Körpergewicht verwendet.

3.3 Beurteilung eines Zusammenhangs zwischen Formen und subchondralen Veränderungen des ISG

Einschluss- und Ausschlusskriterien:

Die Einschlusskriterien waren: (a) endoskopisch und/oder histologisch nachgewiesener MC; (b) vollständige demografische Daten in den klinischen Aufzeichnungen; (c) die erste chronologisch verfügbare MRT-Enterographie; (d)

zuvor durchgeführte Computertomographien (CT) des Abdomens und/oder Beckens mit einer Schichtdicke von ≤ 2 mm. Die Ausschlusskriterien umfassten: (a) MRT-Enterographie oder CT ohne oder mit teilweise dargestelltem ISG; (b) unvollständige klinische Daten; (c) starke MRT-Artefakte; (d) MRT nur der Beckenregion (z.B. zur Beurteilung einer perianalen Komplikation).

Analyse der ISG-Veränderungen

Jedes ISG wurde in vier Segmente unterteilt (oberes Kreuzbein und Becken, unteres Kreuzbein und Becken). Die Grenzen zwischen diesen Segmenten wurden durch eine horizontale Linie definiert, die auf beiden Seiten durch die Unterkante des ersten oberen vorderen Foramen sacralis verläuft, und durch eine vertikale Linie, die auf beiden Seiten durch den Gelenkraum verläuft. Veränderungen in jedem Segment beider ISG wurden ausgewertet. Gemäß den ASAS-Richtlinien wurde das Knochenmarködem als hyperintensives Signal auf T1-gewichteten Bildern und als hyperintensives Signal sowohl auf T2-gewichteten als auch auf STIR-Bildern (Short Tau Inversion Recovery) identifiziert. Strukturelle Veränderungen umfassten subchondrale Sklerose und Erosionen. Subchondrale Sklerose wurde in T1- und T2-gewichteten Sequenzen als Hypointensität erkannt. Die Erosion wurde auf T1-gewichteten Bildern als Hypointensität mit Defekten an den Gelenkrändern bestimmt. In einigen Fällen konnten diese Defekte aufgrund der Einschränkungen unseres MRT-Protokolls nicht erkannt werden. Daher wurden subchondrale Sklerose und Erosionen in einer Gruppe als "subchondrale Veränderungen" zusammengefasst, basierend auf ihrer Hypointensität in T1-gewichteten Bildern. Jede Veränderung wurde mithilfe eines binären Systems für jeden Quadranten bewertet, basierend auf dem Vorhandensein (Wert = 1) oder dem Fehlen (Wert = 0).

Analyse der ISG-Form

Die ISG-Form wurde in einer neu formatierten, schrägen Koronarebene parallel zum Kreuzbein bewertet, unter Verwendung des Modells, das von Prassopoulos et al. definiert wurde [51]. Dieses Modell unterscheidet zwischen einer typischen Gelenkform mit einer konvexen Beckengelenkoberfläche und atypischen Formen. Zu den atypischen Gelenkformen gehören: (a) Gelenke mit einer zusätzlichen dorsalen Gelenkfläche; (b) Iliosakralkomplex, gekennzeichnet durch eine große konvexe Kerbe auf der Seite des Darmbeins und eine entsprechende konkave Vertiefung im Kreuzbein; (c) eine zweiteilige Beckenknochenplatte mit zwei

unverschmolzenen Gelenkplatten des Beckenknochens, die die Form umgekehrter Hummerscheren haben; (d) eine konkave Gelenkfläche des Darmbeins, die die Form einer Sichel aufweist; (e) halbkreisförmige Defekte sowohl am Darmbein als auch am Kreuzbein; und (f) die Ossifikationszentren des Kreuzbeins, die in Form eines zusätzlichen Knochens an der vorderen Gelenkoberseite vorliegen. Die verschiedenen Formen wurden anhand einer Binärfunktion bewertet, basierend auf der Anwesenheit (Wert = 1) oder der Abwesenheit (Wert = 0).

3.4 Beurteilung der interstitiellen Komplikationen im Zusammenhang mit Veränderungen der Körperzusammensetzung und des Creeping Fat

Einschluss- und Ausschlusskriterien

Die Einschlusskriterien waren: (1) erste chronologisch verfügbare MRT und (2) anthropometrische Daten in den klinischen Aufzeichnungen. Die Ausschlusskriterien umfassten: (1) MRT des Beckens und (2) starke MRT-Artefakte.

Analyse der interstitiellen Komplikationen und Veränderungen des Creeping Fat

Für jeden Scan wurden die folgenden Aspekte bewertet: (1) sichtbare Dünndarmstriktur, definiert als Dünndarmlumen < 10 mm mit oder ohne prästenotische Dilatation unter Berücksichtigung einer prästenotischen Lumendilatation > 30 mm; (2) sichtbare Fistel, definiert als abnormale Kommunikation zwischen dem Dünndarm und anderen Organen; (3) sichtbarer Abszess, definiert als eine eingekapselte Ansammlung, die Eiter und/oder Gas enthält; und (4) das Vorhandensein oder Fehlen von CrF (erhöhtes Bauchfett rund um den betroffenen Darmabschnitt in der axialen T1-Sequenz). Abhängig vom MRT-Befund wurden die Patienten in entzündliche und komplizierte Erkrankungen eingeteilt. Als komplizierte Erkrankung wurde das Vorliegen einer Striktur, einer Fistel oder eines Abszesses definiert.

Analyse der Körperzusammensetzung

Messungen der Körperzusammensetzung wurden an Scans von MRT-Enterographie mit dem halbautomatischen Segmentierungstool AsanJ-Morphometry-Software (Asan Image Metrics, Seoul, Korea) durchgeführt [52]. Die Messungen wurden auf der Ebene der unteren Endplatte vom dritten Lendenwirbel ausgewertet. Sie umfasste die Schätzung des gesamten Fettgewebes (TAT), des subkutanen Fettgewebes (SAT), des viszeralen Fettgewebes (VAT), der Skelettmuskulatur (SMT)

und des intramuskulären Fettgewebes (IMAT) in cm^2 basierend auf der Pixelanzahl. Muskeln und Fettgewebe wurden anhand Signalintensität (SI) bei T1-gewichteten MRT-Scans mit einem Wert über 350 SI und weniger als 750 SI für Fettgewebe und über 100 SI und weniger als 350 SI für Muskeln getrennt.

Des Weiteren wurde das Verhältnis von viszeralem zu subkutanem Fett (VAT/SAT) ermittelt. Viszeraler Fettgewebsindex (VATI) und subkutaner Fettgewebsindex (SATI) wurden durch die Division von VAT bzw. SAT durch das Quadrat der Körpergröße berechnet. Die geschlechtsspezifischen Grenzwerte für VATI (niedrig vs. hoch) betragen $44,0 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ für Männer und $35,0 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ für Frauen [53]. Für SATI lagen die geschlechtsspezifischen Grenzwerte bei $40,0 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ für Männer und $30,0 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ für Frauen [53]. Die geschlechtsspezifischen Grenzwerte für VAT/SAT (niedrig vs. hoch) waren 1,325 für Männer und 0,710 für Frauen [54]. Sarkopenie wurde anhand des Skelettmuskelindex (SMI) gemessen, der berechnet wurde, indem das Skelettmuskelgewebe (cm^2) durch das Quadrat der Körpergröße (m^2) geteilt wurde. Die SMI-Grenzwerte betragen für Männer $43,0 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ bei einem BMI von niedriger als $25 \text{ kg}/\text{m}^2$ und $53 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ bei einem BMI von $25 \text{ kg}/\text{m}^2$ und höher als $25 \text{ kg}/\text{m}^2$ und für Frauen $41 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ [54,55].

3.5 Beurteilung der Veränderungen der Psoasmuskulatur im Zusammenhang mit MC-Komplikationen und Aktivität

Einschluss- und Ausschlusskriterien

Die Einschlusskriterien für die Studienteilnehmer waren: (a) Endoskopie- und/oder histologisch bestätigte MC-Diagnose; (b) vollständige demografische und klinische Daten; (c) erste verfügbare MRT; und (d) durchgeführte DWI ohne Qualitätsminderung. Die Ausschlusskriterien waren wie folgt: (a) unvollständige klinische Daten; (b) erhebliche MRT-Artefakte; und (c) MRT der Beckenregion.

Beurteilung der Muskelparameter

Die Muskelanalyse erfolgte auf der Höhe des dritten Lendenwirbels. Dabei wurde der kumulative mittlere ADC-Wert beider Psoas-Muskeln gemessen. Die ADC-Werte wurden durch das Zeichnen polygonaler Regionen von Interesse (ROI) entlang der Konturen der Psoas-Muskeln in ADC-Karten ermittelt, wobei Fettbereiche und Gefäße vermieden wurden. Die Psoas-Muskelfläche wurde auch auf derselben Ebene mithilfe des speziellen, halbautomatischen Tools AsanJ-Morphometry (verfügbar unter <http://datasharing.aim-aicro.com/en/morphometry>) geschätzt [52].

Der Psoas-Muskelindex (PMI) wurde berechnet, indem die Psoas-Muskelflächen beider Seiten durch das Quadrat der Körpergröße des Patienten (cm^2/m^2) geteilt wurden.

Beurteilung der MC-Aktivität

Die MC-Aktivität wurde anhand des Magnetic Resonance Index of Activity (MaRIA) bewertet, der im Segment mit den stärksten Veränderungen gemäß der Formel ($1,5 \times \text{Wandstärke [mm]} + 0,02 \times \text{relative Kontrastverstärkung [RCE]} + 5 \times \text{Ödem} + 10 \times \text{Ulzeration}$) berechnet wurde. Die relative Kontrastverstärkung (RCE) wurde wie folgt berechnet: $\text{RCE} = (\text{Wandsignalintensität [WSI] nach Gadolinium} - \text{WSI vor Gadolinium}) / (\text{WSI vor Gadolinium}) \times 100 \times (\text{Standardabweichung [SD] des Rauschens vor Gadolinium} / \text{SD des Rauschens nach Gadolinium})$. Das SD-Rauschen vor und nach der Gadoliniumverabreichung wurde als Durchschnitt von 3 SD der außerhalb des Körpers gemessenen Signalintensität ermittelt. Die Patienten wurden anhand eines Grenzwerts des MaRIA-Scores in zwei Gruppen eingeteilt: leichte bis mittelschwere Erkrankung ($\text{MaRIA} < 11$) und schwere Erkrankung ($\text{MaRIA} \geq 11$).

3.6 Statistische Analyse

Die Normalverteilung der Daten wurde durch Anwendung des Kolmogorov-Smirnov-Tests überprüft. Kontinuierliche Variablen wurden entweder durch ihre Mittelwerte (Mw) und Standardabweichungen (SD) oder durch ihre Medianwerte und Interquartilbereiche (IQR) präsentiert. Kategoriale Variablen wurden in Prozenten ausgedrückt. Mittels des Student-t-Tests oder des Mann-Whitney-U-Tests wurden Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich kontinuierlicher Variablen verglichen. Für kategoriale Variablen kamen der χ^2 -Test oder der exakte Fisher-Test zur Anwendung. Zur univariaten und multivariaten Analyse, unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht und BMI, wurden alle Patienten basierend auf ihren VATI-, SATI- und VSR-Werten in Körperzusammensetzungsgruppen eingeteilt. Der Intraclass-Korrelationskoeffizient (ICC) wurde für jedes Paar von ADC-, PMI- und MaRIA-Werten berechnet, um die Intra- und Interbeobachterübereinstimmung zu bewerten. Zusätzlich wurde der Cohen-Kappa-Test für CrF als kategoriale Variable durchgeführt, um die Übereinstimmung innerhalb und zwischen den Beobachtern zu beurteilen. Ein p-Wert von 0,05 wurde als statistisch signifikant betrachtet. Alle statistischen Analysen wurden unter Verwendung der Statistiksoftware SPSS

Statistics für Windows, Version 27.0, von IBM Corp. aus Armonk, NY, USA, durchgeführt.

4. Ergebnisse eigener Arbeit

Originalarbeit 1

Association between sacroiliac joint forms and subchondral changes in patients with Crohn's disease.

Melekh O, Barajas Ordonez F, Melekh B, Rodríguez-Feria P, Pech M, Flintrop W, Surov A

Die MRT-Enterographie deckt ein breiteres Spektrum von Patienten ab und ermöglicht gleichzeitig die Untersuchung von Darm- und ISG-Veränderungen. Frühere Studien haben bereits über die Fähigkeit der MRT-Enterographie berichtet, neben CED auch zufällig entdeckte Darm- und strukturelle Veränderungen zu identifizieren, mit einer Prävalenz von 15–23,5 % [29,56]. In einer systematischen Übersichtsarbeit von Evans et al. aus dem Jahr 2021, die die Prävalenz von Sakroiliitis bei CED-Patienten untersuchte, bleibt der klinische Zusammenhang zwischen Sakroiliitis und den verschiedenen CED-Formen unklar [57]. Mehrere experimentelle und klinische Studien haben auch die Bedeutung mechanischer Belastung bei der Entstehung von entzündlichen und degenerativen Gelenkveränderungen gezeigt [28,58–62]. Prassopoulos et al. identifizierte verschiedene anatomische ISG-Formen [51]. Basierend auf diesem Modell berichteten Ziegler et al. über eine höhere Prävalenz von atypischen Formen und symptomatischen Patienten mit mechanischen und entzündlichen ISG-Erkrankungen im Vergleich zu Kontrollpatienten [26]. Daher war das Ziel dieser Studie, den Zusammenhang zwischen anatomischen Varianten des ISG, bewertet mittels CT, und subchondralen Veränderungen, die mittels MRE festgestellt wurden, zu untersuchen.

Unsere Studie umfasste 60 Patienten (38 Männer; mittleres Alter 38,72 Jahre \pm 13,33). Patienten mit Veränderungen im ISG waren älter ($p = 0,044$). Es wurden keine signifikanten Unterschiede in der MC-Lokalisation und im Verhalten festgestellt. Die häufigsten Läsionen im ISG waren strukturelle Veränderungen (bei 75 % der Patienten); die hauptatypische Form war das Iliosakral-Komplex. Die univariate und multivariate Analysen zeigten eine signifikante Assoziation von atypischen Formen mit Gesamtveränderungen im subchondralen Bereich (OR: 3,429, 95 %-KI: 1,043–11,268; $p = .042$; bzw. OR: 5,066, 95 %-KI: 1,273–20,167; $p = .021$) und mit

strukturellen Veränderungen (OR: 4,185, 95% KI: 1,155–15,160; $p = 0,029$; bzw. OR: 5,986, 95% KI: 1,293–27,700; $p = 0,022$).

Originalarbeit 2

Diagnostic value of apparent diffusion coefficient of psoas muscles for evaluating complications in patients with Crohn's disease

Melekh B, Barajas Ordonez F, Melekh O, Flintrop W, Pech M, Surov A

In einer aktuellen systematischen Übersichtsarbeit haben Tang et al. im Jahr 2023 gezeigt, dass veränderte Körperzusammensetzungsparameter ungünstige Ergebnisse bei CED-Patienten prädizieren [36]. Sarkopenie wurde mit einer längeren Krankheitsdauer, einem komplexen Phänotyp und der Krankheitsaktivität in Verbindung gebracht. Darüber hinaus wurde festgestellt, dass Sarkopenie ein Risikofaktor für die Notwendigkeit einer Operation (HR = 4,31, 95 %-KI: 1,36–13,7) sowie für postoperative Komplikationen ist [36].

Es wurden auch klinische Fälle von Augen- oder Beinmyositis bei MC-Patienten veröffentlicht, was auf die Notwendigkeit weiterer Untersuchungen der Muskelveränderungen hinweist [39,40,63,64]. Der von Surov et al. untersuchte ADC-Koeffizient gilt als effektiver Indikator für pathomorphologische Veränderungen im Muskelgewebe und wurde 2018 bei Patienten mit Leberzirrhose analysiert [46]. Daher war das Ziel dieser Studie, den Zusammenhang zwischen ADC der Skelettmuskulatur und der MC-Aktivität und dem MC-Verlauf als risikorelevante Faktoren zu analysieren.

Es handelte sich um eine retrospektive Studie mit 88 Patienten, die an MC litten und sich einer MRT-Enterographie unterzogen. Die ADC-Werte des Psoas-Muskels sowie der PMI auf beiden Seiten wurden auf Höhe des dritten Lendenwirbels gemessen. Es erfolgte ein Vergleich der ADC- und PMI-Werte bei Patienten basierend auf den MC-Verhaltensarten (nach der Montreal-Klassifikation) und der Krankheitsaktivität.

Unsere Studie umfasste 47 Männer und 41 Frauen mit einem Durchschnittsalter von 38,69 Jahren \pm 14,4. Es wurde ein signifikanter Unterschied in den ADC-Werten zwischen Patienten mit unkomplizierter Erkrankung (B1, n = 45) und solchen mit komplizierter Erkrankung (B2 + B3, n = 43) beobachtet, wobei die Mittelwerte von $1,11 \pm 0,19$ (10^{-3} mm²/s) bzw. $1,03 \pm 0,10$ betragen ($p = 0,02$). Ebenso war der ADC bei Patienten ohne Strikturen (n = 51) signifikant höher als bei Patienten mit Strikturen (n = 37) ($1,10 \pm 0,18$ bzw. $1,02 \pm 0,11$, $p = 0,01$). In Bezug auf den PMI zeigten Patienten mit nicht penetrierender Erkrankung klinisch höhere

Werte als Patienten mit penetrierender Erkrankung ($5,71 \pm 1,88$ vs. $4,42 \pm 1,55$ cm^2/m^2 , $p = 0,10$).

Originalarbeit 3

Body Composition Predictors of Complicated Crohn's Disease.

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

Eine Reihe von Studien hat gezeigt, dass Parameter der Körperzusammensetzung mit dem Auftreten von MC-Komplikationen verbunden sind und als prognostische Indikatoren für Krankenhausaufenthalte und chirurgische Eingriffe dienen können [65–67]. Es wurde auch festgestellt, dass eine VAT-Hypertrophie den Entzündungsprozess verstärken kann und ein Anstieg des VAT/SAT-Verhältnisses ein Risikofaktor für das Auftreten von Strikturen und Fisteln ist [68]. Jedoch weisen einige Studien darauf hin [36], dass diese Ergebnisse kontrovers diskutiert werden, und daher besteht weiterhin Bedarf an weiteren Untersuchungen auf diesem Gebiet. Daher war das Ziel unserer Studie, die Beziehung zwischen den Körperzusammensetzungsparametern und MC-Komplikationen zu bewerten.

Unsere retrospektive Analyse umfasste 114 Patienten mit diagnostizierter MC-Diagnose, die eine MRT-Enterographie erhielten. Basierend auf der Montreal-Klassifikation wurden die Patienten in eine Gruppe mit entzündlichen Erkrankungen (n = 54) und eine Gruppe mit komplizierten Erkrankungen (n = 60) eingeteilt. Es wurde eine halbautomatische Bewertung der Körperzusammensetzungsparameter und eine qualitative Bewertung des CrF durchgeführt.

Die Körperzusammensetzungsparameter zeigten keine signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen in Bezug auf den Body-Mass-Index ($p = 0,50$), den gesamten Fettgewebeindex (TATI) ($p = 0,14$), den subkutanen Fettgewebeindex (SATI) ($p = 0,17$), den viszeralen Fettgewebeindex (VATI) ($p = 0,33$), das VAT/SAT-Verhältnis ($p = 0,77$), das intramuskuläre Fettgewebe ($p = 0,64$), den Skelettmuskelindex ($p = 0,22$) und Sarkopenie ($p = 0,50$). Es wurden insgesamt 47 Strikturen, 18 Fisteln und 7 Abszesse identifiziert. Die Fisteln traten häufiger bei Patienten mit CrF (OR = 5,07, 95 %-KI: 1,76–14,56; $p < 0,001$) und hohem VAT/SAT-Verhältnis (OR = 3,82, 95 %-KI: 1,34–10,85; $p = 0,01$).

5. Diskussion

Neuere wissenschaftliche Studien haben gezeigt, dass die Anwendung der MRT-Enterographie über die bloße Diagnose von Darmveränderungen hinausgeht und eine Bewertung extraintestinaler Manifestationen wie Sakroiliitis ermöglicht [29,56,69–73]. Trotz der Analyse sowohl symptomatischer als auch asymptomatischer Formen von Sakroiliitis konnte bisher keine klare Verbindung zwischen der Dauer, dem Verlaufstyp und den Komplikationen von MC und dem Auftreten subchondraler ISG-Veränderungen festgestellt werden [24,29,56,71,72]. Die Ursache für das Auftreten eines subchondralen Knochenödems bleibt unklar. Insbesondere wird angenommen, dass mechanische Belastungen eine wichtige Rolle spielen, die sowohl degenerative Veränderungen initiieren, als auch entzündliche Prozesse verstärken können [28,58]. In diesem Kontext wird besondere Aufmerksamkeit auf die Ergebnisse der Arbeiten von Ziegler et al gerichtet, die die Bedeutung betonen, den Einfluss anatomischer ISG-Varianten auf das Auftreten subchondraler Veränderungen zu untersuchen [26–28]. Die Erforschung dieser Hypothese bei MC-Patienten wurde als Ziel der 1. Originalarbeit definiert.

Die Ergebnisse unserer ersten Studie legen nahe, dass das Auftreten subchondraler Veränderungen, wie sie durch MRT-Enterographie identifiziert wurden, bei MC-Patienten mit atypischen ISG-Formen signifikant häufiger auftritt, insbesondere in Fällen von strukturellen Anomalien. Es konnte jedoch kein Zusammenhang zwischen entzündlichen subchondralen Veränderungen und atypischen Formen nachgewiesen werden.

In unserer Studie wurde eine ISG-Beteiligung bei 23 % der Patienten festgestellt, einschließlich sowohl entzündlicher als auch struktureller Veränderungen. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit früheren Studien, in denen bei 2–45 % der CED-Patienten mittels CT und MRT des ISG eine Sakroiliitis diagnostiziert wurde [74–76]. Des Weiteren konnten wir keinen Zusammenhang zwischen dem Auftreten sowohl entzündlicher als auch struktureller Veränderungen in den ISG und der Dauer, dem Verlauf und den Komplikationen des MC feststellen [24,29,56,69,71,72,77]. Wir beobachteten atypische ISG-Formen bei 21 von 60 MC-Patienten (35 %). Dies war niedriger als die von Ziegler et al. ermittelte Prävalenz (44,1 % bzw. 80,3 % für axiale Spondyloarthritis bzw. mechanische Gelenkerkrankung) [26]. Diese Diskrepanz kann durch andere Einschlusskriterien und das CT-Protokoll unserer Studie erklärt werden. Erstens haben Ziegler et al.

Patienten mit Schmerzen im unteren Rückenbereich (> 6 Monate) und Verdacht auf axiale Spondyloarthritis eingeschlossen. Die Kohorte unserer Patienten bestand nur aus denjenigen, die sich einer MRT-Enterographie zum Nachweis der intestinalen MC-Form unterzogen hatten. Zweitens könnte das bei unseren Patienten durchgeführte CT-Protokoll des Abdomens oder Beckens durch eine verringerte Auflösung des neu formatierten CT aufgrund dickerer Schichten und eines größeren Blickwinkels im Vergleich zum CT-Protokoll von ISG die Gültigkeit unserer Ergebnisse in gewissem Maße einschränken. Die Hauptform atypischer Gelenkvarianten, bei Patienten beider Gruppen war es der Iliosakralkomplex, stimmt jedoch mit den Ergebnissen der angeführten Studien überein [26,28].

Es konnte auch festgestellt werden, dass atypische Formen signifikant mit Gesamtgelenkveränderungen assoziiert waren (OR: 3,429, 95 %-KI: 1,043–11,268; $p = 0,042$). Außerdem wurde eine multivariate Analyse durchgeführt, um den Einfluss von Geschlecht, BMI und Alter auszuschließen, die mit anatomischen Varianten und subchondralen Veränderungen des Beckens verbunden sind. Der Zusammenhang wurde bestätigt (OR: 5,066, 95 %-KI: 1,273–20,167; $p = 0,021$). Basierend auf dem Zusammenhang zwischen atypischen ISG-Formen und subchondralen Veränderungen bei mechanischer Gelenkerkrankung und axialer Spondyloarthritis (beide $p < 0,001$) schlugen Ziegeler et al. vor, dass dieser Zusammenhang durch mechanische Belastung verursacht werden könnte [26]. Diese Hypothese sollte auch in unserer Studie berücksichtigt werden, wo wir ähnliche Ergebnisse erzielten. Bei der Analyse des Einflusses atypischer Formen auf das Auftreten entzündlicher oder struktureller Veränderungen fanden wir in univariaten und multivariaten Analysen nur einen Zusammenhang mit strukturellen Veränderungen (Sklerose und/oder Erosionen) (OR: 4,185, 95 %-KI: 1,155–15,160; $p = 0,029$ und OR: 5,986, 95 %-KI: 1,293–27,700, $p = 0,022$). Die Diskrepanz zwischen den Ergebnissen zwischen entzündlichen und strukturellen Veränderungen, nämlich die fehlende Assoziation atypischer Formen mit Knochenödem, könnte darauf hindeuten, dass die mechanische Einwirkung nur in den späten Stadien die Entwicklung von Gelenkveränderungen fördert, im Gegensatz zu den frühen Stadien, wo dies nicht der Fall ist. Unserer Meinung nach muss diese Hypothese auf der Grundlage prospektiver Studien mit einer großen Anzahl von Probanden weiter untersucht werden.

In der 2. originären Arbeit haben wir die Veränderungen im Muskelsystem untersucht, die vermutlich auf den systemischen Einfluss des intestinalen Entzündungsprozesses bei MC zurückzuführen sind. Wie die systematische Analyse von Tang et al. zeigt, ermöglicht der Nachweis einer Sarkopenie bei der Beurteilung der Körperzusammensetzung die Einschätzung des Komplikationsrisikos und der Erfordernis einer chirurgischen Behandlung von MC-Patienten [36]. Allerdings wird Sarkopenie mit den derzeit verfügbaren Methoden nur in fortgeschrittenen Stadien erkannt. Daher besteht die Notwendigkeit, neue Biomarker für Muskelveränderungen einzuführen. Surov zeigte die Fähigkeit von ADC, intramuskuläre Veränderungen bei Patienten mit Leberzirrhose zu bewerten [45]. Daher zielt die 2. Arbeit darauf ab, ADC als Parameter zur Bewertung von intramuskulärer Veränderungen bei MC zu analysieren. Unsere Ergebnisse offenbarten einen bedeutenden Unterschied in den ADC-Werten zwischen Patienten mit unkompliziertem und kompliziertem MC ($p = 0,02$) sowie zwischen nicht-strikturierendem und strikturierendem MC ($p = 0,01$).

Um eine adäquate und standardisierte Evaluierung des Muskelschwunds und der ADC-Messung zu gewährleisten, entschieden wir uns aufgrund der geringen Artefaktanfälligkeit, insbesondere in ADC-Karten, sowie der Einfachheit der Messmethodik für den Psoas-Muskel. Die Bewertung des lumbalen Muskelschwunds mittels PMI ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit nicht penetrierender (B1 + B2) und penetrierender Erkrankung (B3) ($p = 0,10$). Zhou et al. fanden 2021 einen Zusammenhang zwischen niedrigen muskelbezogenen Parametern und einem komplizierten Krankheitsverlauf ($p = 0,048$) [78]. Weiterführende Studien haben eine Verknüpfung zwischen Muskelschwund, insbesondere in Kombination mit einem mesenterialen Fettindex oder einem hohen viszeralen Fettgehalt, und ungünstigen Ergebnissen bei MC-Patienten aufgezeigt [35,79]. Hingegen wiesen die Auswertungen der ADC-Werte bei Patienten mit komplizierter Erkrankung im Vergleich zu unkomplizierter Erkrankung sowie bei Strikturerkrankungen im Vergleich zu nicht-strikturierender Erkrankung deutlich niedrigere Werte auf ($p = 0,02$ bzw. $p = 0,01$). Die beobachteten Veränderungen lassen sich durch die Feststellung von Ran et al. erklären, die bei Patienten mit Myositis im Vergleich zur Kontrollgruppe mit nicht betroffenen Muskeln niedrigere ADC-Werte feststellten und diese Veränderungen mit dem Auftreten zytotoxischer Reaktionen in den Muskeln in Verbindung brachten [80]. Eine alternative Perspektive wurde in der Arbeit von Dalaks et al. vertreten, die die Diffusionsveränderungen mit

einer Zunahme der Zellularität aufgrund der Migration von Entzündungszellen und einer Intensivierung der Entzündungsprozesse in Verbindung brachten, was sowohl zu Schwellungen als auch zu Nekrosen von Muskelfasern und einer Erhöhung der Anzahl von Zellen im Raum führt. Die Analyse der MC-Aktivität basierend auf CrF oder die Messung des MaRIA-Scores zeigten keinen signifikanten Unterschied in den ADC- oder PMI-Werten zwischen allen Gruppen. Eine mögliche Erklärung könnte der Einfluss der Behandlung auf den MaRIA-Score sein, insbesondere die Dauer und das Schema der Behandlung, welche nicht berücksichtigt wurden.

In Ergänzung zur Analyse der Sarkopenie wurden weitere Parameter der Körperzusammensetzung bewertet, darunter auch der Zustand des Fettgewebes. Basierend auf vorherigen Studien, die die Veränderungen des Fettgewebes und den Auftritt von CrF bei MC-Patienten erkannt haben, wurden nicht nur Sarkopenie, sondern auch der Zustand des viszeralen und subkutanen Fettgewebes als potenzieller Risikofaktor für das Auftreten von Komplikationen bewertet [68,81]. Das war der Zweck unserer 3. Originalarbeit.

Unsere Ergebnisse weisen darauf hin, dass Fisteln bei MC-Patienten, die ein erhöhtes VAT/SAT-Verhältnis von viszeralem zu subkutanem Fettgewebe aufweisen oder bei positivem CrF, häufiger auftreten. Eine veränderte Körperzusammensetzung, die mit der Entwicklung von verändertem mesenterialem Fettgewebe einhergeht, ist ein charakteristisches Merkmal von MC [35]. Die Produktion von Tumornekrosefaktor α als Teil der verstärkten Entzündungsreaktion im Fettgewebe ist gut dokumentiert [38]. Laut Kaess et al. liefern VAT oder der SAT allein nur begrenzte Informationen über die relative Verteilung des Körperfetts im Vergleich zum VAT/SAT-Verhältnis [39]. Bei der Analyse des VAT/SAT-Verhältnisses stellten wir fest, dass dieses bei Patienten mit einem penetrativen Krankheitsverlauf signifikant erhöht war (OR: 3,82, 95 %-KI: 1,34–10,85; $p = 0,01$), wenn geschlechtsspezifische Schwellenwerte für VAT und SAT verwendet wurden. Eine vorläufige Studie von Erhayiem et al. zeigte ähnliche Ergebnisse, wobei das durchschnittliche VAT/SAT-Verhältnis bei MC-Patienten mit Striktur- oder Fistelkomplikationen signifikant höher war als bei Patienten mit unkomplizierter Erkrankung ($p = 0,001$). In ihrer Studie wurden 29 Patienten mit komplizierten Erkrankungen untersucht, und Körperzusammensetzungsmessungen wurden auf der L4-Ebene im CT durchgeführt, was nicht die Standardreferenzstelle für die Analyse von Körperzusammensetzungsparametern ist [8,15,25]. Im Gegensatz dazu

umfasste unsere Studie eine etwas größere Anzahl von Patienten mit einem komplizierten Krankheitsverlauf (n = 54), und Abszesse zählten neben Fisteln zu den penetrierenden Komplikationen. Es existieren ebenfalls weitere Untersuchungen, welche die Verbindung zwischen der Verteilung von Fettgewebe und dem Auftreten von Strikturen und Fisteln erforscht haben [82]. Jedoch basieren ihre Ergebnisse auf der Dual-Energy-Röntgenabsorptiometrie, was einen angemessenen Vergleich mit unseren Befunden erschwert.

In unserer Studie zeigte sich keine signifikante Differenz in der Prävalenz von CrF zwischen Patienten mit und ohne Strikturkomplikationen ($p = 0,18$). Die Ursache für diese Beobachtung ist nicht unmittelbar ersichtlich. Bisherige Berichte haben Veränderungen im Bindegewebe, einschließlich CrF, mit den lokalen Konsequenzen einer zugrunde liegenden chronischen Entzündung in Verbindung gebracht [83]. Weder in unserer noch in früheren Studien wurde eine klare Unterscheidung zwischen entzündlichen und stenosierenden Veränderungen vorgenommen, vermutlich aufgrund der stärkeren Assoziation letzterer mit Fettgewebsmodifikationen, einschließlich CrF [84]. Bemerkenswert ist, dass in unserer Patientenkohorte Fistelkomplikationen bei MC-Personen häufiger auftraten als Strikturkomplikationen (OR: 5,07, 95 %-KI: 1,76–14,56; $p < 0,001$). Die Feststellung, dass CrF bei Patienten mit Fisteln häufiger anzutreffen war, erscheint plausibel, da CrF als eine Art von Schutzreaktion beschrieben wurde. Dabei wandert das mesenteriale Fettgewebe in Bereiche mit gestörter Darmbarriere, um die systemische Ausbreitung potenziell schädlicher bakterieller Antigene zu verhindern, die durch die beschädigte Darmbarriere in das Lumen gelangen [85]. Des Weiteren können einige Bakterien direkt Endothelzellen und Adipozyten infizieren, was zu ihrer Proliferation führt und letztendlich die Entstehung neuer Gefäße und mesenterialen CrF begünstigt [85,86]. Daraus resultierend könnten die Wände von Fisteln das Resultat einer Neoangiogenese oder Lymphangiogenese in der Darmwand sein [86].

5.1 Limitationen

Originalarbeit 1

Diese Untersuchung weist mehrere Limitationen auf, darunter die monozentrische Einrichtung, das retrospektive Design sowie die Begrenzungen hinsichtlich der Beurteilung von ISG-Veränderungen mittels MRT-Enterographie im Vergleich zu einer speziellen Magnetresonanztomographie für das ISG. Diese

Begrenzungen resultieren aus dem Mangel an geneigten Projektionen und einem großflächigen Blickfeld mit eingeschränkter räumlicher Auflösung. Zudem erschwert die komplexe ISG-Anatomie, bestehend aus einem C-förmigen knorpeligen Teil ventral und kaudal sowie einem ligamentären Teil dorsal und kranial, die Interpretation der Lage subchondraler Läsionen. Folglich ist die Lokalisierung von Gelenkveränderungen auf die üblichen koronalen und axialen Ebenen beschränkt. Zusätzlich war aufgrund des Fehlens einer geeigneten morphologischen Sequenz nur eine partielle Unterscheidung zwischen Erosionen und Sklerose möglich. Dennoch beeinträchtigte dies nicht die Zuverlässigkeit der Daten, da strukturelle Veränderungen insgesamt bewertet wurden. Des Weiteren war die Beurteilung anatomischer Varianten aufgrund der Verwendung von CT-Protokollen des Abdomens und/oder des Beckens mit einer höheren Schichtdicke (1–2 mm) und einem größeren Sichtfeld eingeschränkt, was die Validität der Ergebnisse beeinträchtigen könnte. Die kleine Stichprobengröße, insbesondere aufgrund der begrenzten Anzahl von Patienten, die sowohl eine CT des Abdomens/Beckens als auch eine MRT-Enterographie erhielten, stellte eine bedeutende Einschränkung dar. Das Fehlen von klinischen Daten zu Begleiterkrankungen, insbesondere axialer Spondyloarthritis, sowie Informationen zum Grad der körperlichen Aktivität wurde ebenfalls als Limitation dieser Studie betrachtet.

Originalarbeit 2

Mehrere Limitationen sind in dieser Studie zu berücksichtigen. Die Untersuchung wurde an einem einzigen Zentrum durchgeführt und hatte ein retrospektives Design. Informationen zur aktuellen Therapie waren unvollständig dokumentiert. Eine histologische Bestätigung intramuskulärer Veränderungen fehlte, was eine definitive Diagnose oder Ausschluss einer Lendenmuskel-Myositis unmöglich machte. Zudem unterzogen sich nicht alle Patienten mit perforierenden Komplikationen einer MRT; in einigen Notfällen war eine CT erforderlich. Die Standardisierung der Nachbeobachtungszeit für jeden Patientenscan wurde vernachlässigt und floss nicht in die Analyse ein.

Originalarbeit 3

Eine Limitation dieser Studien war das monozentrische Design und die retrospektive Methodik. Die anthropometrischen Messungen wurden aus den elektronischen Krankenakten extrahiert. Zudem waren die klinischen Daten zur

medikamentösen Therapie bei MC unvollständig dokumentiert. MC-Patienten, die aufgrund akuter Komplikationen wie gastrointestinaler Blutung, Hohlorganperforation oder Ileus notfallmäßig in der Klinik erschienen und in der Regel eine CT-Untersuchung als Akutdiagnostik benötigten, wurden möglicherweise nicht in die Studien eingeschlossen. Die Quantifizierung von Körperzusammensetzungsparametern aus MRT-Untersuchungen ist bisher kein standardisiertes Verfahren und es gibt erhebliche Unterschiede hinsichtlich des Protokolls, der verwendeten Software und der Normalisierungsfaktoren. Die Auswertung der Körperzusammensetzung sowie der MC-Komplikationen im zeitlichen Verlauf oder zu verschiedenen Zeitpunkten der Erkrankung wurde in den vorliegenden Arbeiten nicht analysiert. Prospektive Studien könnten diese Fragestellungen näher beleuchten.

6. Zusammenfassung

In vorliegender Arbeit analysierten wir die muskuloskelettalen MC-Manifestationen, die durch MRT-Enterographie nachweisbar sind. Die erlangten Resultate tragen zur Erweiterung unseres Verständnisses bezüglich der Identifikation der Ursachen von ISG-Veränderungen und Veränderungen der Muskulatur bei und ergänzen die Daten zur Machbarkeit der Bewertung von Parametern der Körperzusammensetzung als potenzielle Risikofaktoren für das Auftreten von Komplikationen.

In der 1. Originalarbeit wurde festgestellt, dass atypische ISG-Formen als Risikofaktor (ermittelt durch univariate und multivariate Analysen: OR: 4,185, 95 %-KI: 1,155–15,160; $p = 0,029$; OR: 5,986, 95 %-KI: 1,293–27,700; $p = 0,022$) für strukturelle subchondrale Veränderungen identifiziert wurden, die mittels MRT-Enterographie nachweisbar waren. Es konnte kein Zusammenhang zwischen Knochenmarködemen und atypischen Formen festgestellt werden. Unsere Resultate unterstreichen die klinische Relevanz der Berücksichtigung von mechanischem Stress als Faktor, der zu Veränderungen der Gelenkstruktur bei MC-Patienten beiträgt, was potenziell die therapeutischen Ansätze in der klinischen Praxis beeinflussen könnte.

In der 2. Originalstudie konnten wir einen Unterschied zwischen den ADC-Werten der Lendenmuskulatur feststellen, die bei MC-Patienten mit einem unkomplizierten Verlauf signifikant niedriger sind. Die Beobachtungsdaten legen nahe, dass der ADC als bildgebender Biomarker für myopathische Veränderungen bei MC-Patienten betrachtet werden kann.

Zudem konnten wir die Bedeutung der Evaluierung von Körperparametern wie dem Verhältnis von viszeralem zu subkutanem Fett sowie der Erfassung von mesenterialem Fett feststellen (3. Originalarbeit). Die Patienten mit einem erhöhten VAT/SAT-Verhältnis und positivem CrF wiesen eine erhöhte Inzidenz von Fisteln auf (OR: 3,82, 95 %-KI: 1,34–10,85; $p = 0,01$ bzw. OR 5,07, 95 %-KI: 1,76–14,56; $p = < 0,001$), was es uns ermöglicht, diese Parameter als differenzierende Risikofaktoren zu identifizieren.

7. Literaturverzeichnis

- [1] Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, et al. 3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: Part 1: Diagnosis and medical management. *J Crohn's Colitis* 2017;11:3–25. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjw168>.
- [2] Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet* 2017;390:2769–78. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32448-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32448-0).
- [3] Bassi A, Dodd S, Williamson P, Bodger K. Cost of illness of inflammatory bowel disease in the UK: A single centre retrospective study. *Gut* 2004;53:1471–8. <https://doi.org/10.1136/gut.2004.041616>.
- [4] Burisch J, Jess T, Martinato M, Lakatos PL. The burden of inflammatory bowel disease in Europe. *J Crohn's Colitis* 2013;7:322–37. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2013.01.010>.
- [5] Abraham BP, Sellin JH. Disability in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2012;41:429–41. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2012.02.001>.
- [6] Pillai N, Dusheiko M, Maillard MH, Rogler G, Brüngger B, Bähler C, et al. The evolution of health care utilisation and costs for inflammatory bowel disease over ten years. *J Crohn's Colitis* 2019;13:744–54. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjz003>.
- [7] Høivik ML, Bernklev T, Solberg IC, Cvancarova M, Lygren I, Jahnsen J, et al. Patients with Crohn's disease experience reduced general health and vitality in the chronic stage: Ten-year results from the IBSEN study. *J Crohn's Colitis* 2012;6:441–53. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2011.10.001>.
- [8] Vavricka SR, Brun L, Ballabeni P, Pittet V, Prinz Vavricka BM, Zeitz J, et al. Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the swiss inflammatory bowel disease cohort. *Am J Gastroenterol* 2011;106:110–9. <https://doi.org/10.1038/ajg.2010.343>.
- [9] Voulgari P V. Rheumatological manifestations in inflammatory bowel disease. *Ann Gastroenterol* 2011;24:173–80. <https://doi.org/10.15342/ijms.v2i1.59>.
- [10] Greenberg GR. Management of active Crohn's disease. *Res Clin Forums* 1997;19:21–32. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.4466.Management>.

- [11] Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: Controversies, consensus, and implications. *Gut* 2006;55:749–53. <https://doi.org/10.1136/gut.2005.082909>.
- [12] Olpin JD, Sjoberg BP, Stilwill SE, Jensen LE, Rezvani M, Shaaban AM. Beyond the bowel: Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Radiographics* 2017;37:1135–60. <https://doi.org/10.1148/rg.2017160121>.
- [13] Navaneethan U, Shen B. Hepatopancreatobiliary manifestations and complications associated with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:1598–619. <https://doi.org/10.1002/ibd.21219>.
- [14] Sarbu MI, Sarbu N. Musculoskeletal clinical and imaging manifestations in inflammatory bowel diseases. *Open Med* 2019;14:75–84. <https://doi.org/10.1515/med-2019-0011>.
- [15] Peluso R, Di Minno MND, Iervolino S, Manguso F, Tramontano G, Ambrosino P, et al. Enteropathic spondyloarthritis: From diagnosis to treatment. *Clin Dev Immunol* 2013;2013. <https://doi.org/10.1155/2013/631408>.
- [16] Turkcapar N, Toruner M, Soykan I, Aydintug OT, Cetinkaya H, Duzgun N, et al. The prevalence of extraintestinal manifestations and HLA association in patients with inflammatory bowel disease. *Rheumatol Int* 2006;26:663–8. <https://doi.org/10.1007/s00296-005-0044-9>.
- [17] Dougados M, Linden S Van Der, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, et al. The European Spondylarthropathy Study Group Preliminary Criteria for the Classification of Spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 1991;34:1218–27. <https://doi.org/10.1002/art.1780341003>.
- [18] Boyer GS, Templin DW, Goring WP. Evaluation of the european spondylarthropathy study group preliminary classification criteria in alaskan eskimo populations. *Arthritis Rheum* 1993;36:534–8. <https://doi.org/10.1002/art.1780360414>.
- [19] Podswiadek M, Punzi L, Stramare R, D’Inca R, Ferronato A, Lo Nigro A, et al. [The prevalence of radiographic sacroiliitis in patients affected by inflammatory bowel disease with inflammatory low back pain]. *Reumatismo* 2004;56:110–3. <https://doi.org/10.4081/reumatismo.2004.110>.
- [20] Mielants H, De Vos M, Cuvelier C, Veys EM. The role of gut inflammation in the pathogenesis of spondyloarthropathies. *Acta Clin Belg* 1996;51:340–9.

<https://doi.org/10.1080/22953337.1996.11718528>.

- [21] Salvarani C, Fries W. Clinical features and epidemiology of spondyloarthritides associated with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2009;15:2449–55. <https://doi.org/10.3748/wjg.15.2449>.
- [22] Baeten D, De Keyser F, Mielants H, Veys EM. Ankylosing spondylitis and bowel disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002;16:537–49. <https://doi.org/10.1053/berh.2002.0249>.
- [23] Krohn M, Braum LS, Sieper J, Song IH, Weiß A, Callhoff J, et al. Erosions and fatty lesions of sacroiliac joints in patients with axial spondyloarthritis: Evaluation of different MRI techniques and two scoring methods. *J Rheumatol* 2014;41:473–80. <https://doi.org/10.3899/jrheum.130581>.
- [24] Malik F, Scherl E, Weber U, Carrino JA, Epsten M, Wichuk S, et al. Utility of magnetic resonance imaging in Crohn’s associated sacroiliitis: A cross-sectional study. *Int J Rheum Dis* 2021;6:1–9. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.14081>.
- [25] Maksymowych WP, Wichuk S, Chiowchanwisawakit P, Lambert RG, Pedersen SJ. Fat metaplasia and backfill are key intermediaries in the development of sacroiliac joint ankylosis in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:2958–67. <https://doi.org/10.1002/art.38792>.
- [26] Ziegeler K, Kreutzinger V, Proft F, Poddubnyy D, Hermann KGA, Diekhoff T. Joint anatomy in axial spondyloarthritis: Strong associations between sacroiliac joint form variation and symptomatic disease. *Rheumatol (United Kingdom)* 2022;61:388–93. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab318>.
- [27] Ziegeler K, Kreutzinger V, Diekhoff T, Roehle R, Poddubnyy D, Pumberger M, et al. Impact of age, sex, and joint form on degenerative lesions of the sacroiliac joints on CT in the normal population. *Sci Rep* 2021;11:1–10. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-85303-5>.
- [28] Ziegeler K, Hermann KGA, Diekhoff T. Anatomical Joint Form Variation in Sacroiliac Joint Disease: Current Concepts and New Perspectives. *Curr Rheumatol Rep* 2021;23:60. <https://doi.org/10.1007/s11926-021-01033-7>.
- [29] Cereser L, Zancan G, Giovannini I, Cicciò C, Tinazzi I, Variola A, et al. Asymptomatic sacroiliitis detected by magnetic resonance enterography in patients with Crohn’s disease: prevalence, association with clinical data, and reliability among radiologists in a multicenter study of adult and pediatric

- population. *Clin Rheumatol* 2022;41:2499–511. <https://doi.org/10.1007/s10067-022-06143-w>.
- [30] Algaba A, Guerra I, Ricart E, Iglesias E, Mañosa M, Gisbert JP, et al. Extraintestinal Manifestations in Patients with Inflammatory Bowel Disease: Study Based on the ENEIDA Registry. *Dig Dis Sci* 2020;5:1–10. <https://doi.org/10.1007/s10620-020-06424-x>.
- [31] Bandyopadhyay D, Bandyopadhyay S, Ghosh P, De A, Bhattacharya A, Dhali GK, et al. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease: Prevalence and predictors in Indian patients. *Indian J Gastroenterol* 2015;34:387–94. <https://doi.org/10.1007/s12664-015-0598-8>.
- [32] Fragoulis GE, Liava C, Daoussis D, Akriviadis E, Garyfallos A, Dimitroulas T. Inflammatory bowel diseases and spondyloarthropathies: From pathogenesis to treatment. *World J Gastroenterol* 2019;25:2162–76. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i18.2162>.
- [33] Yang BR, Choi NK, Kim MS, Chun J, Joo SH, Kim H, et al. Prevalence of extraintestinal manifestations in Korean inflammatory bowel disease patients. *PLoS One* 2018;13:e0200363. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200363>.
- [34] Moschou D, Krikelis M, Georgakopoulos C, Mole E, Chronopoulos E, Tournis S, et al. Sarcopenia in Rheumatoid arthritis. A narrative review. *J Frailty, Sarcopenia Falls* 2023;8:44–52. <https://doi.org/10.22540/jfsf-08-044>.
- [35] Ando K, Uehara K, Sugiyama Y, Kobayashi Y, Murakami Y, Sato H, et al. Correlation Among Body Composition Parameters and Long-Term Outcomes in Crohn's Disease After Anti-TNF Therapy. *Front Nutr* 2022;9:1–11. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.765209>.
- [36] Tang W, Xie G, Wang D, Li T, Ren Y, Li J, et al. Imaging-based assessment of body composition in patients with Crohn's disease: a systematic review. *Int J Colorectal Dis* 2023;38:126. <https://doi.org/10.1007/s00384-023-04413-w>.
- [37] Zager Y, Khalilieh S, Ganaiem O, Gorgov E, Horesh N, Anteby R, et al. Low psoas muscle area is associated with postoperative complications in Crohn's disease. *Int J Colorectal Dis* 2021;36:543–50. <https://doi.org/10.1007/s00384-020-03799-1>.
- [38] Sharif K, Ben-Shabat N, Mahagna M, Shani U, Watad A, Cohen AD, et al. Inflammatory Bowel Diseases Are Associated with Polymyositis and Dermatomyositis-A Retrospective Cohort Analysis. *Medicina (Kaunas)*

- 2022;58:1–9. <https://doi.org/10.3390/medicina58121727>.
- [39] Fraser CL, Skalicky SE, Gurbaxani A, McCluskey P. Ocular Myositis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2013;13:315–21. <https://doi.org/10.1007/s11882-012-0319-7>.
- [40] Mertz P, Lannes B, Nadaj Pakleza A, Meyer A, Guffroy A. Bilateral gastrocnemius myositis: an extra-intestinal manifestation of Crohn's disease. *Rheumatology (Oxford)* 2022;61:e35–7. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab593>.
- [41] Ephgrave K. Extra-Intestinal Manifestations of Crohn's Disease. *Surg Clin North Am* 2007;87:673–80. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2007.03.003>.
- [42] Meyer HJ, Schneider I, Emmer A, Kornhuber M, Surov A. Associations between apparent diffusion coefficient values and histopathological tissue alterations in myopathies. *Brain Behav* 2020;10:1–7. <https://doi.org/10.1002/brb3.1809>.
- [43] Meyer HJ, Emmer A, Kornhuber M, Surov A. Histogram analysis derived from apparent diffusion coefficient (ADC) is more sensitive to reflect serological parameters in myositis than conventional ADC analysis. *Br J Radiol* 2018;91. <https://doi.org/10.1259/bjr.20170900>.
- [44] Meyer HJ, Emmer A, Kornhuber M, Surov A. Associations between apparent diffusion coefficient and electromyography parameters in myositis—A preliminary study. *Brain Behav* 2018;8:1–6. <https://doi.org/10.1002/brb3.958>.
- [45] Surov A, Paul L, Meyer HJ, Schob S, Engelmann C, Wienke A. Apparent diffusion coefficient is a novel imaging biomarker of myopathic changes in liver cirrhosis. *J Clin Med* 2018;7:359. <https://doi.org/10.3390/JCM7100359>.
- [46] Surov A, Nagata S, Razek AAA, Tirumani SH, Wienke A, Kahn T. Comparison of ADC values in different malignancies of the skeletal musculature: A multicentric analysis. *Skeletal Radiol* 2015;44:995–1000. <https://doi.org/10.1007/s00256-015-2141-5>.
- [47] Madeira A, Serena C, Ejarque M, Maymó-Masip E, Millan M, Navarro-Ruiz MC, et al. Crohn's disease increases the mesothelial properties of adipocyte progenitors in the creeping fat. *Int J Mol Sci* 2021;22. <https://doi.org/10.3390/ijms22084292>.
- [48] Erős A, Soós A, Hegyi P, Szakács Z, Benke M, Szűcs Á, et al. Sarcopenia as an independent predictor of the surgical outcomes of patients with inflammatory

- bowel disease: a meta-analysis. *Surg Today* 2020;50:1138–50.
<https://doi.org/10.1007/s00595-019-01893-8>.
- [49] Bryant RV, Schultz CG, Ooi S, Goess C, Costello SP, Vincent AD, et al. Visceral Adipose Tissue Is Associated with Stricturing Crohn’s Disease Behavior, Fecal Calprotectin, and Quality of Life. *Inflamm Bowel Dis* 2019;25:592–600. <https://doi.org/10.1093/ibd/izy278>.
- [50] Bilski J, Mazur-Bialy A, Wojcik D, Surmiak M, Magierowski M, Sliwowski Z, et al. Role of obesity, mesenteric adipose tissue, and adipokines in inflammatory bowel diseases. *Biomolecules* 2019;9. <https://doi.org/10.3390/biom9120780>.
- [51] Prassopoulos PK, Faglia CP, Voloudaki AE, Gourtsoyiannis NC. Sacroiliac joints: anatomical variants on CT. *J Comput Assist Tomogr* 1999;23:323–7. <https://doi.org/10.1097/00004728-199903000-00029>.
- [52] Park J, Gil JR, Shin Y, Won SE, Huh J, You MW, et al. Reliable and robust method for abdominal muscle mass quantification using CT/MRI: An explorative study in healthy subjects. *PLoS One* 2019;14:1–14. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0222042>.
- [53] Kobayashi T, Kawai H, Nakano O, Abe S, Kamimura H, Sakamaki A, et al. Prognostic value of subcutaneous adipose tissue volume in hepatocellular carcinoma treated with transcatheter intra-arterial therapy. *Cancer Manag Res* 2018;10:2231–9. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S167417>.
- [54] Feng Z, Rong P, Luo M, Sun X, Wang W. Influence of Methods Used to Establish Sarcopenia Cutoff Values for Skeletal Muscle Measures Using Unenhanced and Contrast-Enhanced Computed Tomography Images. *J Parenter Enter Nutr* 2019;43:1028–36. <https://doi.org/10.1002/jpen.1519>.
- [55] Martin L, Birdsall L, MacDonald N, Reiman T, Clandinin MT, McCargar LJ, et al. Cancer cachexia in the age of obesity: Skeletal muscle depletion is a powerful prognostic factor, independent of body mass index. *J Clin Oncol* 2013;31:1539–47. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.45.2722>.
- [56] Gotler J, Amitai MM, Lidar M, Aharoni D, Flusser G, Eshed I. Utilizing MR enterography for detection of sacroiliitis in patients with inflammatory bowel disease. *J Magn Reson Imaging* 2015;42:121–7. <https://doi.org/10.1002/jmri.24762>.
- [57] Evans J, Sapsford M, McDonald S, Poole K, Raine T, Jadon DR. Prevalence of axial spondyloarthritis in patients with inflammatory bowel disease using cross-

- sectional imaging: a systematic literature review. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2021;13. <https://doi.org/10.1177/1759720X21996973>.
- [58] Varkas G, De Hooge M, Renson T, De Mits S, Carron P, Jacques P, et al. Effect of mechanical stress on magnetic resonance imaging of the sacroiliac joints: Assessment of military recruits by magnetic resonance imaging study. *Rheumatol (United Kingdom)* 2018;57:508–13. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex491>.
- [59] Zeng P, Klareskog L, Alfredsson L, Bengtsson C. Physical workload is associated with increased risk of rheumatoid arthritis: Results from a Swedish population-based case-control study. *RMD Open* 2017;3:10–3. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2016-000324>.
- [60] Thorarensen SM, Lu N, Ogdie A, Gelfand JM, Choi HK, Love TJ. Physical trauma recorded in primary care is associated with the onset of psoriatic arthritis among patients with psoriasis. *Ann Rheum Dis* 2017;76:521–5. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209334>.
- [61] Gracey E, Burssens A, Cambré I, Schett G, Lories R, McInnes IB, et al. Tendon and ligament mechanical loading in the pathogenesis of inflammatory arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2020;16:193–207. <https://doi.org/10.1038/s41584-019-0364-x>.
- [62] Cambré I, Gaublumme D, Burssens A, Jacques P, Schryvers N, De Muynck A, et al. Mechanical strain determines the site-specific localization of inflammation and tissue damage in arthritis. *Nat Commun* 2018;9:1–14. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-06933-4>.
- [63] Fraser CL, Skalicky SE, Gurbaxani A, McCluskey P. Ocular myositis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2013;13:315–21. <https://doi.org/10.1007/s11882-012-0319-7>.
- [64] Antuña E, Cachán-Vega C, Bermejo-Millo JC, Potes Y, Caballero B, Vega-Naredo I, et al. Inflammaging: Implications in Sarcopenia. *Int J Mol Sci* 2022;23:1–24. <https://doi.org/10.3390/ijms232315039>.
- [65] Schütz L, Radke M, Menzel S, Däbritz J. Long-term implications of structured transition of adolescents with inflammatory bowel disease into adult health care: A retrospective study. *BMC Gastroenterol* 2019;19:1–12. <https://doi.org/10.1186/s12876-019-1046-5>.
- [66] Irwin J, Ferguson E, Simms LA, Hanigan K, Carbonnel F, Radford-Smith G. A

- rolling phenotype in Crohn's disease. *PLoS One* 2017;12:1–13.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0174954>.
- [67] Alatab S, Sepanlou SG, Ikuta K, Vahedi H, Bisignano C, Safiri S, et al. The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020;5:17–30.
[https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(19\)30333-4](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30333-4).
- [68] Erhayiem B, Dhingra R, Hawkey CJ, Subramanian V. Ratio of Visceral to Subcutaneous Fat Area Is a Biomarker of Complicated Crohn's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:684-687.e1.
<https://doi.org/10.1016/j.cgh.2011.05.005>.
- [69] Fauny M, Cohen N, Morizot C, Leclerc-Jacob S, Wendling D, Lux G, et al. Low Back Pain and Sacroiliitis on Cross-Sectional Abdominal Imaging for Axial Spondyloarthritis Diagnosis in Inflammatory Bowel Diseases. *Inflamm Intest Dis* 2020;5:124–31. <https://doi.org/10.1159/000507930>.
- [70] Giani T, Giani T, Bernardini A, Basile M, Di Maurizo M, Perrone A, et al. Usefulness of magnetic resonance enterography in detecting signs of sacroiliitis in young patients with inflammatory bowel disease. *Pediatr Rheumatol* 2020;18:1–6. <https://doi.org/10.1186/s12969-020-00433-w>.
- [71] Leclerc-Jacob S, Lux G, Rat AC, Laurent V, Blum A, Chary-Valckenaere I, et al. The prevalence of inflammatory sacroiliitis assessed on magnetic resonance imaging of inflammatory bowel disease: A retrospective study performed on 186 patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:957–62.
<https://doi.org/10.1111/apt.12680>.
- [72] Levine I, Malik F, Castillo G, Jaros B, Alaia E, Ream J, et al. Prevalence, Predictors, and Disease Activity of Sacroiliitis Among Patients with Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2021;27:809–15.
<https://doi.org/10.1093/IBD/IZAA198>.
- [73] Shih I-L, Lee T-C, Tu C-H, Chang C-C, Wang Y-F, Tseng Y-H, et al. Intraobserver and interobserver agreement for identifying extraluminal manifestations of Crohn's disease with magnetic resonance enterography. *Adv Dig Med* 2016;3:174–80. <https://doi.org/10.1016/j.aidm.2015.05.004>.
- [74] Bruining DH, Siddiki HA, Fletcher JG, Tremaine WJ, Sandborn WJ, Loftus EVJ. Prevalence of penetrating disease and extraintestinal manifestations of Crohn's

- disease detected with CT enterography. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:1701–6. <https://doi.org/10.1002/ibd.20529>.
- [75] Fewins HE, Whitehouse GH, Bucknall RC. Role of computed tomography in the evaluation of suspected sacroiliac joint disease. *J R Soc Med* 1990;83:430–2. <https://doi.org/10.1177/014107689008300706>.
- [76] McEniff N, Eustace S, McCarthy C, O'Malley M, O'Morain CA, Hamilton S. Asymptomatic sacroiliitis in inflammatory bowel disease. Assessment by computed tomography. *Clin Imaging* 1995;19:258–62. [https://doi.org/10.1016/0899-7071\(95\)00046-s](https://doi.org/10.1016/0899-7071(95)00046-s).
- [77] Hwangbo Y, Kim HJ, Park† JS, Ryu† KN, Kim‡ NH, Shim J, et al. Sacroiliitis Is Common in Crohn's Disease Patients with Perianal or Upper Gastrointestinal Involvement. *Gut Liver* 2010;4:338–44. <https://doi.org/10.5009/gnl.2010.4.3.338>.
- [78] Zhou Z, Xiong Z, Xie Q, Xiao P, Zhang Q, Gu J, et al. Computed tomography-based multiple body composition parameters predict outcomes in Crohn's disease. *Insights Imaging* 2021;12. <https://doi.org/10.1186/s13244-021-01083-6>.
- [79] Boparai G, Kedia S, Kandasamy D, Sharma R, Madhusudhan KS, Dash NR, et al. Combination of sarcopenia and high visceral fat predict poor outcomes in patients with Crohn's disease. *Eur J Clin Nutr* 2021;75:1491–8. <https://doi.org/10.1038/s41430-021-00857-x>.
- [80] Ran J, Liu Y, Sun D, Morelli J, Zhang P, Wu G, et al. The diagnostic value of biexponential apparent diffusion coefficients in myopathy. *J Neurol* 2016;263:1296–302. <https://doi.org/10.1007/s00415-016-8139-7>.
- [81] Ha CWY, Martin A, Sepich-Poore GD, Shi B, Wang Y, Gouin K, et al. Translocation of Viable Gut Microbiota to Mesenteric Adipose Drives Formation of Creeping Fat in Humans. *Cell* 2020;183:666-683.e17. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.09.009>.
- [82] Bryant RV, Schultz CG, Ooi S, Goess C, Costello SP, Vincent AD, et al. Visceral Adipose Tissue Is Associated with Stricturing Crohn's Disease Behavior, Fecal Calprotectin, and Quality of Life. *Inflamm Bowel Dis* 2019;25:592–600. <https://doi.org/10.1093/ibd/izy278>.
- [83] Mao R, Kurada S, Gordon IO, Baker ME, Gandhi N, McDonald C, et al. The Mesenteric Fat and Intestinal Muscle Interface: Creeping Fat Influencing

Stricture Formation in Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2019;25:421–6.
<https://doi.org/10.1093/ibd/izy331>.

- [84] Li Y, Zhu W, Gong J, Zhang W, Gu L, Guo Z, et al. Visceral fat area is associated with a high risk for early postoperative recurrence in Crohn's disease. *Color Dis* 2015;17:225–34. <https://doi.org/10.1111/codi.12798>.
- [85] Ha CWY, Martin A, Sepich-Poore GD, Shi B, Wang Y, Gouin K, et al. Translocation of Viable Gut Microbiota to Mesenteric Adipose Drives Formation of Creeping Fat in Humans. *Cell* 2020;183:666-683.e17.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.09.009>.
- [86] Pierce ES. Where are all the *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis in patients with Crohn's disease? *PLoS Pathog* 2009;5:6–12.
<https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000234>.

8. Publikationen

8.1. Publikation 1.



Received: 9 August 2023 | Revised: 30 December 2023 | Accepted: 11 January 2024

DOI: 10.1111/1756-185X.15046

ORIGINAL ARTICLE

International Journal of
Rheumatic Diseases



WILEY

Association between sacroiliac joint forms and subchondral changes in patients with Crohn's disease

Oksana Melekh¹ | Felix Barajas Ordonez² | Bohdan Melekh¹ | Pablo Rodríguez-Feria³ | Maciej Pech¹ | Wiebke Flintrop⁴ | Alexey Surov⁵

¹University Clinic for Radiology and Nuclear Medicine, University Hospital Magdeburg, Magdeburg, Germany

²Department of Diagnostic and Interventional Radiology, University Hospital RWTH, Aachen, Germany

³Department of International Health, CAPHRI – Care and Public Health Research Institute, Maastricht University, Maastricht, The Netherlands

⁴Department of Pediatrics, University Hospital Magdeburg, Magdeburg, Germany

⁵Institute for Radiology, Neuroradiology and Nuclear Medicine, Johannes Wesling University Hospital by Muehlenkreiskliniken, Ruhr University Bochum, Minden, Germany

Correspondence

Oksana Melekh, Department of Radiology and Nuclear Medicine, University of Magdeburg, Leipziger Str. 44, 39120 Magdeburg, Germany.
Email: oksana.melekh@med.ovgu.de

Abstract

Aim: To assess the relationship between anatomical variants of sacroiliac joint (SIJ) and subchondral changes detected in magnetic resonance enterography (MRE) in patients with Crohn's disease (CD).

Methods: This was a retrospective study of 60 CD patients, who were divided into two groups: with ($n=16$) and without SIJ ($n=44$) involvement, depending on the presence of inflammatory (bone marrow edema) and structural changes (sclerosis and erosions) in MRE. Anatomical variants of SIJ were assessed in CT of the abdomen and/or pelvis, distinguishing typical form with convex iliac surface and atypical forms. Univariate and multivariate analyses were performed to reveal an association between joint changes and forms.

Results: Our study included 60 patients (38 males; mean age 38.72 years \pm 13.33). Patients with SIJ changes were older ($p=.044$). No significant differences in CD localization and behavior were found. The most common SIJ lesions were structural changes (in 75% of patients); the main atypical form was the iliosacral complex. The univariate and multivariate analyses showed a significant association of atypical forms with total subchondral changes (odds ratio [OR]: 3.429, 95% confidence interval [CI] 1.043–11.268; $p=.042$; OR: 5.066, 95% CI: 1.273–20.167; $p=.021$, respectively), and with structural changes (OR: 4.185, 95% CI: 1.155–15.160; $p=.029$; OR: 5.986, 95% CI: 1.293–27.700; $p=.022$, respectively).

Conclusion: Atypical forms of SIJ are a risk factor for the occurrence of structural joint changes in CD patients. An association between bone marrow edema and atypical forms was not found.

KEYWORDS

Crohn's disease, magnetic resonance imaging, sacroiliac joint, sclerosis, tomography, X-ray computed

Oksana Melekh, Felix Barajas Ordonez, and Bohdan Melekh contributed equally to the manuscript.

This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/) License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

© 2024 The Authors. *International Journal of Rheumatic Diseases* published by Asia Pacific League of Associations for Rheumatology and John Wiley & Sons Australia, Ltd.

Int J Rheum Dis. 2024;27:e15046.
<https://doi.org/10.1111/1756-185X.15046>

wileyonlinelibrary.com/journal/apl | 1 of 9



1 | INTRODUCTION

Sacroiliitis is the most common extraintestinal manifestation of Crohn's disease (CD), with an incidence of 12%–46%, and remains one of the main reasons for worsening quality of life and reducing working capacity.^{1–5} The diagnosis of sacroiliitis is based on evaluating clinical, laboratory, and radiological methods. According to the Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS), MRI plays a crucial role in assessing sacroiliac joint (SIJ) changes, especially in the early stage, when only bone marrow edema (BME) or synovitis develop.^{6–8}

Magnetic resonance enterography (MRE) is another MRI tool that can be used to evaluate SIJ changes. As a non-ionizing imaging modality, MRE is becoming an essential pillar for the diagnosis and assessment of disease activity and complications such as stricture, fistula and abscess, as well as monitoring and guiding decision-making in inflammatory bowel disease (IBD).^{9–12} The interest in this method is constantly growing due to the ability to cover a more significant spectrum of patients and an opportunity to simultaneously investigate intestinal and sacroiliac changes, the relationship of which still needs to be studied. Some previous studies have already reported the ability of MRE to detect BME and structural changes as incidental findings in patients with IBD, with a prevalence of 15%–23.5%.^{13,14} In a recent systematic review by Evans et al.¹⁵ in 2021, who investigated the prevalence of sacroiliitis in patients with IBD, the clinical relationship between sacroiliitis and CD intestinal forms remains unclear, as no association was found between sacroiliitis, age, number of exacerbations, CD duration, bowel involvement, and behavior.

The influence of mechanical stress on the appearance of subchondral joint changes has been increasingly discussed.^{16–21} Several experimental and clinical studies also showed the role of mechanical stress even in developing inflammatory joint diseases.^{19–21} For instance, Thorarensen et al. and Zeng et al. demonstrated that physical trauma or prolonged repetitive work, which led to mechanical stress, should be considered a risk factor for inflammatory joint disease in psoriatic (OR: 1.32, 95% CI: 1.13–1.54) and rheumatoid (OR: 1.8, 95% CI: 1.6–2.0) arthritis.^{19,20}

Vleeming et al.,²² studying functional anatomy and biomechanics of the pelvic girdle, showed that mechanical loading is crucial in developing SIJ changes due to the constant affection by the biophysical redistribution of forces between the trunk and lower limbs.

Prassopoulos revealed the variability of anatomical forms of SIJ, where a typical shape with a convex iliac surface was distinguished from atypical shapes (concave iliac surface, accessory joint facet, iliosacral bridge, and bipartite iliac bone plate).²³ Using this model, Ziegeler et al.²⁴ reported a higher prevalence of atypical forms and symptomatic patients with mechanical and inflammatory SIJ disease compared to control patients (80.3% vs. 44.1% vs. 37.5%, respectively; $p < .001$). The association of SIJ anatomical variability with inflammatory and structural SIJ changes in CD patients has not been

Plain language summary

- Magnetic resonance enterography reveals inflammatory and structural subchondral changes of the sacroiliac joints in patients with Crohn's disease.
- The typical form of sacroiliac joints with a convex iliac surface is distinguished from atypical forms.
- Atypical forms are a risk factor for the occurrence of structural joint changes in patients with Crohn's disease.

previously analyzed. Thus, this study aimed to assess the relationship between anatomical variants of SIJ evaluated in CT and subchondral changes detected in MRE.

2 | MATERIALS AND METHODS

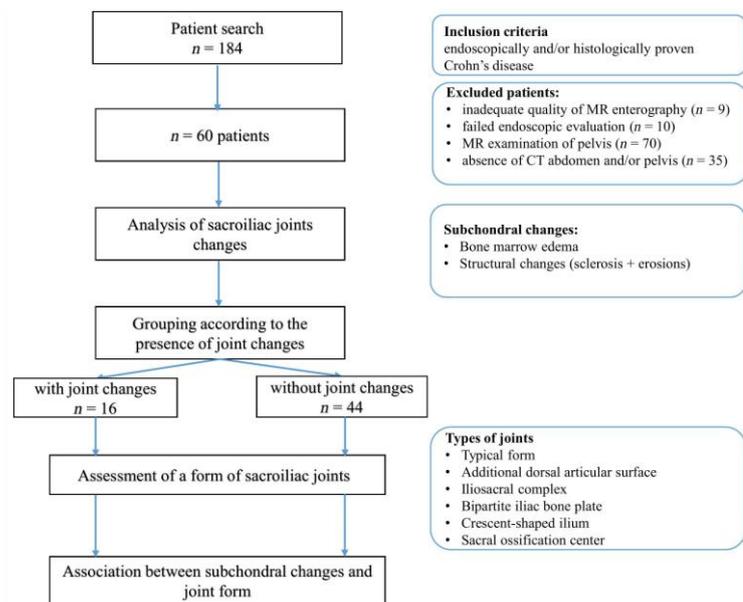
2.1 | Patient selection

This was a retrospective study of CD patients who underwent MRE in the University Clinic for Radiology and Nuclear Medicine (University Hospital Magdeburg) between June 2010 and April 2020. The search of CD patients was performed using the picture archiving and communication system (PACS INFINITT Healthcare, Seoul, South Korea). MRE scans were used to assess disease extension, discard complications, or evaluate therapy response. CT scans of the abdomen and/or pelvis were mostly performed as a part of diagnostic in case of abdominal pain or suspected fracture. The inclusion criteria were: (a) endoscopically and/or histologically proven CD; (b) complete demographic data in the clinical records; (c) first MRE chronologically available; (d) previously performed CT of the abdomen and/or pelvis with a slice thickness of ≤ 2 mm. The exclusion criteria were (a) MRE or CT without or with partial SIJ in the field of view (FOV), (b) incomplete clinical data, (c) strong MRE artifacts, and (d) MRI only of the pelvic region (for instance, to assess a perianal complication). Clinical data comprised sex, weight, height, age, duration of disease, and the number of exacerbations. This information was extracted from our internal database (MEDICO KIS, CompuGroup Medical SE & Co. KGaA, Koblenz, Germany). The study design is summarized in Figure 1.

Patients were classified according to the Montreal classification, considering age of onset (A1) ≤ 17 years, (A2) 17–40 years, (A3) > 40 years; disease behavior (B1) non-stricturing, non-penetrating, (B2) stricturing, (B3) penetrating; and location (L1) terminal ilial, (L2) colonic, (L3) ileocolonic, and (L4) upper gastrointestinal tract.²⁵

The body mass index (BMI) was calculated by dividing body weight in kilograms by height in meters squared. Patients were classified according to BMI as follows: underweight (< 18.5 kg/m²),

FIGURE 1 Flowchart of patient enrollment.



normal weight (18.5–24.9 kg/m²), overweight (between 25 and 29.9 kg/m²), and obese (≥30 kg/m²).²⁶

2.2 | CT and MRE technique

Our MRE technique has been previously described, the MRI sequences are depicted in the Table S1.^{27,28} All CT examinations were performed on a multidetector CT scanner (Siemens Somatom Definition AS+, Siemens Healthineers, Germany; Canon Aquilion Prime, Canon Medical Systems Corporation, Japan). The CT protocol was as follows: acquisition slice thickness of ≤2 mm; tube voltage, 120 kV; automatic tube current modulation; pitch factor, 1.2.

2.3 | Image analysis

Two radiologists with 15 and 9 years of experience blinded to the patient's clinical data independently evaluated all examinations. In case of discrepancies in data analysis, a consensus was reached by repeated joint analysis of images with discussion between two radiologists.

2.4 | Assessment of sacroiliac joint changes in MRE

Each SIJ was divided into four segments (upper sacral and iliac, lower sacral and iliac). The borders between these segments were one horizontal line drawn through the lower edge of the first upper anterior sacral foramen on both sides and one vertical line drawn through the

joint space on both sides (Figure S1). Changes in each segment of both SIJ were evaluated. According to the ASAS guidelines (Assessment of SpondyloArthritis International Society), BME was identified as a hypointense signal on T1-weighted images and a hyperintense signal on both T2-weighted and short tau inversion recovery (STIR) images.^{8,29} (Figure 2). Structural changes included subchondral sclerosis and erosions. Subchondral sclerosis was recognized as a hypointensity on T1- and T2-weighted sequences. In line with the ASAS recommendations, erosion was determined as a hypointensity on T1-weighted images with defects at the joint margins.⁸ In some cases, we did not reveal those defects due to the limitations of our MRE protocol. Therefore, we combined subchondral sclerosis and erosions into one group, “subchondral changes,” based on their hypointensity in T1-weighted images (Figure 2). Each change was scored using a binary system for every quadrant, based on the presence (score = 1) or the absence (score = 0).

2.5 | Assessment of sacroiliac joint form in CT

SIJ form was evaluated in a reformatted oblique coronal plane, parallel to the sacrum, using the model defined by Prassopoulos et al.²³ This model distinguishes between a typical joint form with a convex iliac joint surface and atypical forms (Figure 3). The letters include: (a) joints with an additional dorsal articular surface; (b) the iliosacral complex, which is characterized by a large convex notch on the side of the ilium and a corresponding concave impression in the sacrum; (c) a bipartite iliac bone plate with unfused two articular plates of the iliac bone in the form of inverted lobster claws; (d) concave articular surface of the ilium in the form of a sickle; (e) semicircular defects on both the ilium and the sacrum; and (f) also with the centers of ossification of the

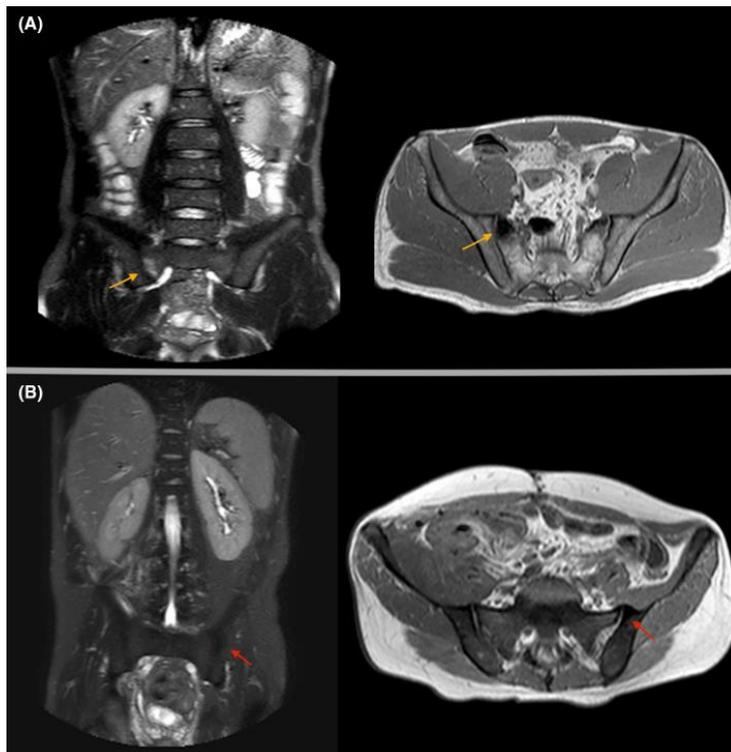


FIGURE 2 Subchondral changes of sacroiliac changes detected in magnetic resonance enterography. (A) Bone marrow edema: in the right upper sacral segment, subchondral area of hyperintensity in the coronal T2 SPAIR sequence (orange arrow on the right image) with corresponding hypointensity in the axial T1-weighted sequence (orange arrow on the left image). (B) Structural changes: there is an area of hypointensity in the coronal T2 SPAIR sequence (red arrow on the right side), and in the axial T1-weighted sequence (red arrow on the left side) on the left side in the upper sacral segment, the absence of a marginal defect indicates an area of subchondral sclerosis.

sacrum in the form of an additional bone on the front upper side of the joint. Each type of joint form was also scored using a binary based on the presence (score=1) or the absence (score=0).

2.6 | Statistical analysis

The normality of the data distribution was assessed using the Kolmogorov–Smirnov test. Continuous variables were expressed as mean (*M*) and standard deviation (*SD*) or median and interquartile range (*IQR*). Continuous variables were compared between groups using the Student's test or Mann–Whitney test, as appropriate. Categorical variables were compared by performing the chi-squared test or Fischer's exact test. The univariate and multivariate (adjusted for age, sex, and BMI) analyses were performed to evaluate the association between forms and subchondral changes of SIJ using a logistic regression model. The intra- and interobserver agreement was assessed using Cohen's kappa test for our categorical variables, including subchondral SIJ changes (structural changes and BME) and types of anatomical SIJ variants. The kappa coefficient is interpreted as follows: .01–.20, slight agreement; .21–.40, fair agreement; .41–.60, moderate agreement; .61–.80, substantial agreement; and >.80, almost perfect.³⁰ A *p*-value of .05 was considered to be statistically significant. The statistical analysis was performed with a statistical software package (SPSS Statistics for Windows, version 27.0; IBM Corp., Armonk, NY, USA).

3 | RESULTS

Our study included 60 patients (38 males and 22 females; mean age: 38.72 years ± 13.33). Patients were divided into two groups: with (*n*=16) and without (*n*=44) SIJ involvement. The mean age of patients with SIJ involvement was significantly higher than those without (44.43 years ± 13.12 and 36.64 years ± 12.94, respectively, *p*=.044). The median disease duration in the group with SIJ involvement was 4.5 years (*IQR*, 2.25–11.5 years) and 8 years (*IQR*, 2–15 years) without SIJ changes. This difference was not statistically significant (*p*=.322). The number of patients with CD onset at 40 years and older was significantly higher in the group with joint involvement than those without (37.5% and 13.6%, respectively, *p*=.042). We found no significant difference in CD localization and behavior comparing both groups. The median BMI in the group with SIJ involvement was 22.1 kg/m² [*IQR*, 19.225–24.6275 kg/m²], and without SIJ involvement, it was 21.37 kg/m² [*IQR*, 18.9625–24.63 kg/m²], *p*=.841. See [Table 1](#).

3.1 | Assessment of subchondral SIJ changes, detected in MRE

SIJ changes were found in 16/60 patients (26.7%), with a total of 32 lesions regarding segmental distribution. BME was recognized in

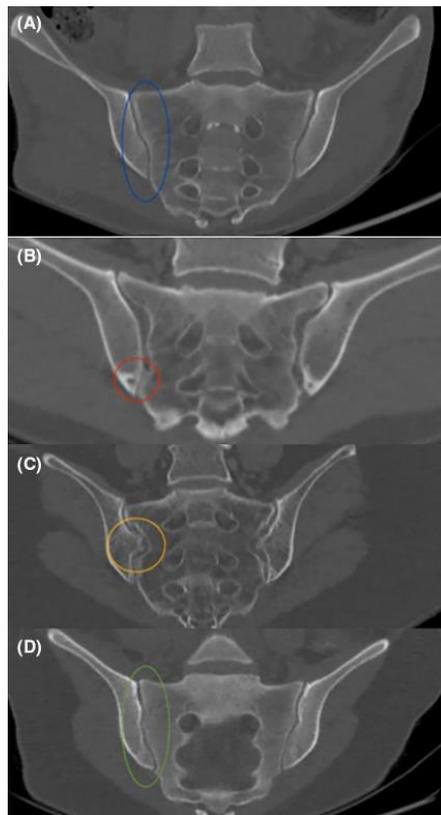


FIGURE 3 Typical and atypical forms of sacroiliac joints. (A) A typical form with a convex iliac surface—a blue ellipse shows the concave articular surface toward the sacrum. (B) An atypical form with an additional dorsal articular surface—an area of the additional joint located somewhat dorsally in the lower iliac segment of the right sacroiliac joint (marked with a red circle). (C) An atypical form with the iliosacral complex—the large convex notch of the right ilium with the corresponding fossa of the sacrum is marked with a yellow circle, and a similar anatomical structure is present on the left sacroiliac joint. (D) An atypical form with a concave articular surface—in contrast to the typical form (image A—blue ellipse), the articular surface of the right sacroiliac joint is concave toward the iliac bone (green ellipse).

7/16 patients (43.8%) with 14/32 lesions (43.8%). Structural changes were detected in 12/16 patients (75%), with 18/32 lesions (56.3%).

3.2 | Assessment of SIJ form in CT examinations

The prevalence of typical and atypical forms in CD patients with and without SIJ changes is summarized in Table 2. The typical SIJ form was observed in 50% of patients with joint changes and 70.5% without joint changes ($p = .144$). The main pattern of atypical SIJ forms was additional dorsal articular surface (18.8%) and iliosacral complex

(18.8%) in patients with SIJ involvement, whereas in the group without SIJ involvement, it was only iliosacral complex (25.0%). A crescent-shaped ilium was observed only in two patients with joint changes (12.5%). In both groups, we did not detect such forms as the sacral ossification center and the bipartite iliac bone plate.

3.3 | Assessment of association between SIJ changes and SIJ forms

The univariate analysis showed a significant association between atypical SIJ form and total subchondral changes (OR: 3.429, 95% CI: 1.043–11.268; $p = .042$). This association was also confirmed in multivariate analysis (OR: 5.066, 95% CI: 1.273–20.167; $p = .021$). The evaluation of the relationship between atypical SIJ changes with inflammatory and structural changes, atypical forms were significantly associated with structural changes (sclerosis and/or erosions) in univariate and multivariate analyses (OR: 4.185, 95% CI: 1.155–15.160; $p = .029$, OR: 5.986, 95% CI: 1.293–27.700; $p = .022$, respectively). There was no association in univariate and multivariate analyses between atypical forms and inflammatory changes (OR: 1.133, 95% CI: 0.243–5.293; $p = .874$, OR: 4.730, 95% CI: 0.337–13.445; $p = .429$, respectively) (see Table 3).

3.4 | Intra- and interobserver agreement

The intra-observer and interobserver assessment of subchondral SIJ changes resulted in an almost perfect agreement with kappa values of more than .804 ($p < .001$). The analysis of anatomical SIJ variants was also almost perfect as well (kappa more than .880, $p < .001$) except for crescent-shaped ilium, which demonstrated a kappa value of .792 ($p < .001$). The latter outcome was caused by a low number of this SIJ form (the first reviewer found it only in two patients and the second one in three patients). All results are summarized in Table S2.

4 | DISCUSSION

Our study retrospectively assessed the association of anatomical variation of the SIJ and the occurrence of inflammatory (bone marrow edema) and structural changes (sclerosis and erosions) in CD patients. Our findings suggest that the occurrence of subchondral changes is significantly more common in patients with atypical forms of SIJ, especially in the case of structural changes. An association between inflammatory changes and atypical SIJ forms was not found.

In our study, SIJ involvement, including inflammatory and structural SIJ changes, was identified in 23% of the patients and was consistent with previous research, which found sacroiliitis in 2%–45% of patients with inflammatory bowel disease using CT and MRI of SIJ.^{31–33} Also, we did not observe any difference in the incidence of SIJ changes compared to studies based on MRE; for instance, in a recent study by Cereser et al.,¹³ who in 2022

TABLE 1 Patient characteristics (n = 60), groups with (n = 16) and without (n = 44) sacroiliac joint changes.

	With SIJ changes (n = 16), n (%)	Without SIJ changes (n = 44), n (%)	p-Value
Male	11 (68.8)	27 (61.4)	.602
Age (years) M, SD	44.43 ± 13.12	36.64 ± 12.94	.044
Disease duration (years), median [IQR]	4.5 [2.25–11.5]	8 [2–15]	.322
Montreal classification			
Age at diagnosis			
A1	1 (6.3)	13 (29.6)	.062
A2	9 (56.2)	25 (56.8)	.967
A3	6 (37.5)	6 (13.6)	.042
Location of bowel involvement			
L1	8 (50.0)	21 (47.7)	.876
L2	5 (31.2)	15 (34.0)	.840
L3	3 (18.8)	8 (18.3)	.965
L4	0	0	0
Behavior			
B1	8 (50.0)	19 (43.2)	.643
B2	7 (43.8)	20 (45.5)	.908
B3	1 (6.2)	5 (11.3)	.563
Body mass index (BMI) kg/m ² , median [IQR]	22.1 [19.225–24.6275]	21.375 [18.9625–24.63]	.841
BMI < 18.5 kg/m ²	2 (12.5)	10 (22.7)	.386
BMI 18.5–24.9 kg/m ²	11 (68.8)	25 (56.8)	.405
BMI 25–29.9 kg/m ²	2 (12.5)	6 (13.7)	.905
BMI > 30 kg/m ²	1 (6.2)	3 (6.8)	.934

Note: Continuous variables are presented as mean (M) and standard deviation (SD) median and interquartile range (IQR). A1: <17 years; A2: 17–40 years; A3: >40 years; B1: non-stricturing and non-penetrating; B2: stricturing; B3: penetrating; L1: terminal ileal; L2: colon; L3: ileocolonic; L4: upper gastrointestinal tract.

Abbreviation: SIJ, sacroiliac joint.

SIJ form	With SIJ changes (n = 16), n (%)	Without SIJ changes (n = 44), n (%)	p-Value
Typical form	8 (50.0)	31 (70.5)	.144
Atypical form in total	8 (50.0)	13 (29.5)	.144
Additional dorsal articular surface	3 (18.8)	2 (4.5)	.079
Iliosacral complex	3 (18.8)	11 (25.0)	.619
Bipartite iliac bone plate	0	0	
Crescent-shaped ilium	2 (12.5)	0	.003
Sacral ossification center	0	0	

Note: SIJ changes included subchondral sclerosis, erosions, and bone marrow edema.

Abbreviation: SIJ, sacroiliac joints.

TABLE 2 The prevalence of typical and atypical forms in Crohn's disease patients with and without SIJ changes (n = 60).

retrospectively assessed inflammatory and structural SIJ changes in 100 adult and 30 pediatric patients with CD, found it in 20% of adults and 6.7% of pediatric patients. The further studies showed a feasibility of MRE to detect BME, sclerosis, fatty deposits, and also to some extent erosions with ankylosis.^{6,13,14,34} However, studies in patients with inflammatory bowel disease, especially with CD, based either on MRE or on MRI, found no significant association between SIJ changes and clinical parameters such as disease duration, behavior, bowel involvement, and BMI.^{6,13,14,34–37} We also did

not find any significant difference in the abovementioned clinical parameters between CD patients with and without SIJ changes. An essential advantage of our study was the analysis of changes in MRE, which allows us to reveal even clinically asymptomatic joint lesions, which can also appear due to the influence of potential mechanical stress. The influence of mechanical loading was demonstrated by Varkas et al.,¹⁷ they found asymptomatic BME in 50% of military recruits, who underwent an MRI of SIJ before and after 6 weeks of intense physical training. Asymptomatic BME was



TABLE 3 Association between SIJ changes and forms in Crohn's disease patients.

Body composition groups	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	OR	95% CI	<i>p</i>	OR	95% CI	<i>p</i>
Total SIJ changes						
Atypical form (absent vs. present)	3.429	1.043–11.268	.042	5.066	1.273–20.167	.021
Structural SIJ changes						
Atypical form (absent vs. present)	4.185	1.155–15.160	.029	5.986	1.293–27.700	.022
Bone marrow edema						
Atypical form (absent vs. present)	1.133	0.243–5.293	.874	4.730	0.337–13.445	.429

Note: Multivariate analysis (adjusted for age, sex, and body mass index).

Abbreviation: SIJ, sacroiliac joint.

also revealed by Weber et al.³⁸ in 30%–35% of runners and 41% of ice-hockey players.

We observed atypical forms of SIJ in 21/60 CD patients (35%), which was lower than the prevalence found by Ziegler et al.²⁴ (44.1% and 80.3% in the case of axial spondyloarthritis and mechanical joint disease, respectively). This discrepancy could be explained with another inclusion criteria and CT protocol of our study. First, Ziegler et al. included patients with low back pain (>6 months) and suspicion of axial spondyloarthritis. The cohort of our patients consisted only of those who underwent MRE to reveal an intestinal form of CD; therefore, clinical manifestations of joint involvement were not considered.²⁴ Second, the protocol of CT abdomen or pelvis, which was performed in our patients, was characterized by decreased resolution of reformatted CT due to thicker slices and a larger FOV compared to the protocol of CT examination of SIJ, which was used in the study by Ziegler et al.²⁴ However, the main form of atypical joint variants, which was the iliosacral complex in patients of both groups, was in agreement with the results of the same studies by Ziegler et al.^{18,24} Therefore, based on the obtained results, CT of the abdomen or pelvis allowed us to assess the SIJ form adequately.

In the comparative analysis of groups with and without SIJ changes, we found that atypical SIJ forms were significantly associated with total joint changes (OR: 3.429, 95% CI: 1.043–11.268; $p = .042$). The multivariate analysis was also performed to exclude the influence of sex, BMI, and age, which are related to the anatomical variants and subchondral changes of the pelvis. The association was confirmed (OR: 5.066, 95% CI: 1.273–20.167; $p = .021$). Based on the relationship between atypical SIJ forms and their joint changes in case of mechanical joint disease and axial spondyloarthritis (both $p < .001$), Ziegler et al.²⁴ assumed that this association might be caused by mechanical stress. This hypothesis should also be considered in our study, where we obtained similar results. Currently, mechanical stress is also considered a trigger factor for chronic inflammatory arthropathies, which, in addition to biomechanical influence, can provoke an immune response.^{16,18} In an analysis of the influence of atypical forms on the appearance of inflammatory or structural changes, we found an association only with structural changes (sclerosis and/or erosions) in univariate and multivariate analyses (OR: 4.185, 95% CI: 1.155–15.160;

$p = .029$ and OR: 5.986, 95% CI: 1.293–27.700; $p = .022$; respectively). The discrepancy in the results between inflammatory and structural changes, namely the lack of association of atypical forms with BME, may indicate that only in the late stages, mechanical stress increases the development of joint changes, in contrast to the early ones, where its role is probably significantly limited. In our opinion, this hypothesis needs further study based on prospective studies with a large number of probands.

This study has several limitations, including the monocentric setting and the retrospective design. The assessment of SIJ changes in MRE was limited compared to the evaluation of joint changes revealed in a dedicated MRI sacroiliac joint protocol due to a lack of inclined projections and a large FOV with lower spatial resolution. In addition, difficulties in interpreting the location of subchondral lesions of SIJ are associated with the complex anatomy of this joint. This joint consists of a C-shaped cartilaginous part, which is located caudally and ventrally, and a ligamentous part, which in turn is cranially and dorsally.³⁹ Thus, the assessment of the localization of joint changes only in the usual coronal and axial planes is limited. Furthermore, the differentiation between erosions and sclerosis was only sometimes possible due to the absence of an appropriate morphological VIBE sequence.⁴⁰ However, the lack of differentiation of erosions from sclerosis did not reduce the reliability of the obtained data since the structural changes were evaluated in total. There was another limitation in assessing the anatomical variants due to using the CT protocols of the abdomen and/or pelvis with a higher slice thickness (1–2 mm) and a larger FOV, which might limit the validity of our results to some extent. The small sample size was a significant limitation, mainly due to the low number of patients who underwent CT of the abdomen/pelvis and MRE. The lack of clinical data about concomitant diseases, especially axial spondyloarthritis, and the state of physical activities were also considered a limitation of this study.

5 | CONCLUSION

Atypical forms of SIJ are a risk factor for structural joint changes detected in MRE in CD patients. An association between bone marrow edema and atypical forms was not found. Our findings indicate the



clinical significance of considering mechanical stress as a co-factor for SIJ changes in CD patients, which can change a therapeutic strategy in clinical work. One area of future research should involve the association between mechanical stress on the appearance of subchondral changes in CD patients. A simultaneous application of MRE and MRI can cover a more significant number of patients and evaluate other articular involvements, such as fatty metaplasia, which is one of the critical pathogenetic links in the development of irreversible joint changes. The possible establishment of a relationship between anatomical variants of SIJ and subchondral and bowel changes in CD patients can uncover novel diagnostic and therapeutic opportunities.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Guarantors of the article: OM, FBO, BM, AS. Development of study concept and design: OM, FBO, BM, AS. Study supervision: MP, AS. Acquisition, analysis and interpretation of the data: OM, AS, FBO, BM. Statistical analysis: OM, BM, FBO. Drafting of the manuscript: BM, FBO, OM, AS. Critical revision of the manuscript for important intellectual content: BM, FBO, JO, PM, AS. All authors approved the final version of the manuscript including the authorship.

ACKNOWLEDGMENTS

Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

The authors declare that they have no conflict of interest.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

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

ETHICAL APPROVAL

This study was approved by the Institutional Review Board Ethics Committee (number: 145/21), Otto-von-Guericke University, Magdeburg, Germany.

ORCID

Oksana Melekh  <https://orcid.org/0009-0002-6527-5091>

REFERENCES

1. Fragoulis GE, Liava C, Daoussis D, Akriviadis E, Garyfallos A, Dimitroulas T. Inflammatory bowel diseases and spondyloarthropathies: from pathogenesis to treatment. *World J Gastroenterol*. 2019;25(18):2162-2176. doi:10.3748/wjg.v25.i18.2162
2. Bandyopadhyay D, Bandyopadhyay S, Ghosh P, et al. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease: prevalence and predictors in Indian patients. *Indian J Gastroenterol*. 2015;34(5):387-394. doi:10.1007/s12664-015-0598-8
3. Algaba A, Guerra I, Ricart E, et al. Extraintestinal manifestations in patients with inflammatory bowel disease: study based on the ENEIDA registry. *Dig Dis Sci*. 2020;5:1-10. doi:10.1007/s10620-020-06424-x
4. Espada A, Quispe-Mauricio A, Diaz-Barroso B, Escobar M, Veiga S, Diaz M. Extraintestinal manifestations (EIM) associated with inflammatory bowel disease (IBD): what radiologists should know. 2017. doi:10.1594/ecr2017/C-2431
5. Yang BR, Choi NK, Kim MS, et al. Prevalence of extraintestinal manifestations in Korean inflammatory bowel disease patients. *PLoS One*. 2018;13(7):e0200363. doi:10.1371/journal.pone.0200363
6. Levine I, Malik F, Castillo G, et al. Prevalence, predictors, and disease activity of sacroiliitis among patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2021;27(6):809-815. doi:10.1093/IBD/IZAA198
7. Turccapar N, Toruner M, Soykan I, et al. The prevalence of extraintestinal manifestations and HLA association in patients with inflammatory bowel disease. *Rheumatol Int*. 2006;26(7):663-668. doi:10.1007/s00296-005-0044-9
8. Rudwaleit M, Jurik AG, Hermann KGA, et al. Defining active sacroiliitis on magnetic resonance imaging (MRI) for classification of axial spondyloarthritis: a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI group. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(10):1520-1527. doi:10.1136/ard.2009.110767
9. Somwaru AS, Khanijow V, Katabathina VS. Magnetic resonance enterography, colonoscopy, and fecal calprotectin correlate in colonic Crohn's disease. *BMC Gastroenterol*. 2019;19(1):1-9. doi:10.1186/s12876-019-1125-7
10. Choi SH, Kim KW, Lee JY, Kim KJ, Park SH. Diffusion-weighted magnetic resonance enterography for evaluating bowel inflammation in Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;22(3):669-679. doi:10.1097/MIB.0000000000000607
11. Shih I-L, Lee T-C, Tu C-H, et al. Intraobserver and interobserver agreement for identifying extraluminal manifestations of Crohn's disease with magnetic resonance enterography. *Adv Dig Med*. 2016;3(4):174-180. doi:10.1016/j.aidm.2015.05.004
12. Jairath V, Ordas I, Zou G, et al. Reliability of measuring ileo-colonic disease activity in Crohn's disease by magnetic resonance enterography. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24(2):440-449. doi:10.1093/ibd/izx040
13. Cereser L, Zancan G, Giovannini I, et al. Asymptomatic sacroiliitis detected by magnetic resonance enterography in patients with Crohn's disease: prevalence, association with clinical data, and reliability among radiologists in a multicenter study of adult and pediatric population. *Clin Rheumatol*. 2022;41(8):2499-2511. doi:10.1007/s10067-022-06143-w
14. Leclerc-Jacob S, Lux G, Rat AC, et al. The prevalence of inflammatory sacroiliitis assessed on magnetic resonance imaging of inflammatory bowel disease: a retrospective study performed on 186 patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39(9):957-962. doi:10.1111/apt.12680
15. Evans J, Sapsford M, McDonald S, Poole K, Raine T, Jadon DR. Prevalence of axial spondyloarthritis in patients with inflammatory bowel disease using cross-sectional imaging: a systematic literature review. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2021;13(14):1759720X21199697. doi:10.1177/1759720X211996973
16. Gracey E, Burskens A, Cambré I, et al. Tendon and ligament mechanical loading in the pathogenesis of inflammatory arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(4):193-207. doi:10.1038/s41584-019-0364-x
17. Varkas G, De Hooge M, Renson T, et al. Effect of mechanical stress on magnetic resonance imaging of the sacroiliac joints: assessment of military recruits by magnetic resonance imaging study. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2018;57(3):508-513. doi:10.1093/rheumatology/kex491
18. Ziegeler K, Hermann KGA, Diekhoff T. Anatomical joint form variation in sacroiliac joint disease: current concepts and new perspectives. *Curr Rheumatol Rep*. 2021;23(8):60. doi:10.1007/s11926-021-01033-7
19. Thorarensen SM, Lu N, Ogdie A, Gelfand JM, Choi HK, Love TJ. Physical trauma recorded in primary care is associated with the onset of psoriatic arthritis among patients with



- psoriasis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(3):521-525. doi:[10.1136/annrheumdis-2016-209334](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209334)
20. Zeng P, Klareskog L, Alfredsson L, Bengtsson C. Physical workload is associated with increased risk of rheumatoid arthritis: results from a Swedish population-based case-control study. *RMD Open*. 2017;3(1):10-13. doi:[10.1136/rmdopen-2016-000324](https://doi.org/10.1136/rmdopen-2016-000324)
 21. Cambré I, Gaublumme D, Burssens A, et al. Mechanical strain determines the site-specific localization of inflammation and tissue damage in arthritis. *Nat Commun*. 2018;9(1):1-14. doi:[10.1038/s41467-018-06933-4](https://doi.org/10.1038/s41467-018-06933-4)
 22. Vleeming A, Schuenke MD, Masi AT, Carreiro JE, Danneels L, Willard FH. The sacroiliac joint: an overview of its anatomy, function and potential clinical implications. *J Anat*. 2012;221(6):537-567. doi:[10.1111/j.1469-7580.2012.01564.x](https://doi.org/10.1111/j.1469-7580.2012.01564.x)
 23. Prassopoulos PK, Faffia CP, Voloudaki AE, Gourtsoyiannis NC. Sacroiliac joints: anatomical variants on CT. *J Comput Assist Tomogr*. 1999;23(2):323-327. doi:[10.1097/00004728-199903000-00029](https://doi.org/10.1097/00004728-199903000-00029)
 24. Ziegeler K, Kreutzinger V, Proft F, Poddubnyy D, Hermann KGA, Diekhoff T. Joint anatomy in axial spondyloarthritis: strong associations between sacroiliac joint form variation and symptomatic disease. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2022;61(1):388-393. doi:[10.1093/rheumatology/keab318](https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab318)
 25. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut*. 2006;55(6):749-753. doi:[10.1136/gut.2005.082909](https://doi.org/10.1136/gut.2005.082909)
 26. Caballero B. Humans against obesity: who will win? *Adv Nutr*. 2019;10:S4-S9. doi:[10.1093/advances/nmy055](https://doi.org/10.1093/advances/nmy055)
 27. Barajas Ordonez F, Melekh B, Rodriguez-Feria P, et al. Body composition predictors of complicated Crohn's disease. *Dig Dis*. 2023;31:589-599. doi:[10.1159/000529426](https://doi.org/10.1159/000529426)
 28. Barajas Ordonez F, Melekh B, Rodriguez-Feria P, et al. Parameters of body composition and creeping fat are associated with activity of Crohn's disease. *Magn Reson Imaging*. 2022;2023(98):1-6. doi:[10.1016/j.mri.2023.01.005](https://doi.org/10.1016/j.mri.2023.01.005)
 29. Becciolini A, Di Donato E, Lucchini G, et al. Imaging in the assessment of musculoskeletal manifestations associated with inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Insights*. 2021;12(1):100-110. doi:[10.3390/gastroent12010010](https://doi.org/10.3390/gastroent12010010)
 30. Landis JR, Koch GG. Landis and Koch 1977 agreement of categorical data. *Biometrics*. 1977;33(1):159-174.
 31. Fewins HE, Whitehouse GH, Bucknall RC. Role of computed tomography in the evaluation of suspected sacroiliac joint disease. *J R Soc Med*. 1990;83(7):430-432. doi:[10.1177/014107689008300706](https://doi.org/10.1177/014107689008300706)
 32. McEniff N, Eustace S, McCarthy C, O'Malley M, O'Morain CA, Hamilton S. Asymptomatic sacroiliitis in inflammatory bowel disease. Assessment by computed tomography. *Clin Imaging*. 1995;19(4):258-262. doi:[10.1016/0899-7071\(95\)00046-s](https://doi.org/10.1016/0899-7071(95)00046-s)
 33. Bruining DH, Siddiki HA, Fletcher JG, Tremaine WJ, Sandborn WJ, Loftus EVJ. Prevalence of penetrating disease and extraintestinal manifestations of Crohn's disease detected with CT enterography. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14(12):1701-1706. doi:[10.1002/ibd.20529](https://doi.org/10.1002/ibd.20529)
 34. Gotler J, Amitai MM, Lidar M, Aharoni D, Flusser G, Eshed I. Utilizing MR enterography for detection of sacroiliitis in patients with inflammatory bowel disease. *J Magn Reson Imaging*. 2015;42(1):121-127. doi:[10.1002/jmri.24762](https://doi.org/10.1002/jmri.24762)
 35. Malik F, Scherl E, Weber U, et al. Utility of magnetic resonance imaging in Crohn's associated sacroiliitis: a cross-sectional study. *Int J Rheum Dis*. 2020;2021(6):1-9. doi:[10.1111/1756-185X.14081](https://doi.org/10.1111/1756-185X.14081)
 36. Fauny M, Cohen N, Morizot C, et al. Low back pain and sacroiliitis on cross-sectional abdominal imaging for axial spondyloarthritis diagnosis in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Intest Dis*. 2020;5(3):124-131. doi:[10.1159/000507930](https://doi.org/10.1159/000507930)
 37. Hwangbo Y, Kim HJ, Park JS, et al. Sacroiliitis is common in Crohn's disease patients with perianal or upper gastrointestinal involvement. *Gut Liver*. 2010;4(3):338-344. doi:[10.5009/gnl.2010.4.3.338](https://doi.org/10.5009/gnl.2010.4.3.338)
 38. Weber U, Jurik AG, Zejden A, et al. Frequency and anatomic distribution of magnetic resonance imaging features in the sacroiliac joints of young athletes: exploring "background noise" toward a data-driven definition of sacroiliitis in early spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70(5):736-745. doi:[10.1002/art.40429](https://doi.org/10.1002/art.40429)
 39. Bøcker Puhakka K, Jurik AG, Egund N, et al. Imaging of sacroiliitis in early seronegative spondylarthropathy: assessment of abnormalities by MR in comparison with radiography and CT. *Acta Radiol*. 2003;44(2):218-229. doi:[10.1034/j.1600-0455.2003.00034.x](https://doi.org/10.1034/j.1600-0455.2003.00034.x)
 40. Diekhoff T, Greese J, Sieper J, Poddubnyy D, Hamm B, Hermann KGA. Improved detection of erosions in the sacroiliac joints on MRI with volumetric interpolated breath-hold examination (VIBE): results from the SIMACT study. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(11):1585-1589. doi:[10.1136/annrheumdis-2018-213393](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-213393)

SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information can be found online in the Supporting Information section at the end of this article.

How to cite this article: Melekh O, Barajas Ordonez F, Melekh B, et al. Association between sacroiliac joint forms and subchondral changes in patients with Crohn's disease. *Int J Rheum Dis*. 2024;27:e15046. doi:[10.1111/1756-185X.15046](https://doi.org/10.1111/1756-185X.15046)

8.2. Publikation 2.

Original paper

Diagnostic value of apparent diffusion coefficient of psoas muscles for evaluating complications in patients with Crohn's disease

Bohdan Melekh¹, Felix Barajas Ordonez², Oksana Melekh¹, Wiebke Flintrop³, Maciej Pech¹, Alexey Surov⁴

¹University Clinic for Radiology and Nuclear Medicine, University Hospital Magdeburg, Magdeburg, Germany

²Department of Diagnostic and Interventional Radiology, University Hospital RWTH, Aachen, Germany

³Department of Paediatrics, University Hospital Magdeburg, Magdeburg, Germany

⁴Institute for Radiology, Neuroradiology and Nuclear Medicine, Johannes Wesling University Hospital by Muehlenkreiskliniken, Ruhr University Bochum, Minden, Germany

Gastroenterology Rev 2024; 19 (1): 74–80
DOI: <https://doi.org/10.5114/pg.2024.134519>

Key words: disease, magnetic resonance imaging, diffusion-weighted imaging, apparent diffusion coefficient.

Address for correspondence: Bohdan Melekh, University Clinic for Radiology and Nuclear Medicine, University Hospital Magdeburg, Magdeburg, Germany, e-mail: bohdan.melekh@med.ovgu.de

Abstract

Aim: To assess the association of the apparent diffusion coefficient (ADC) of the psoas muscles and psoas muscle index (PMI) with the activity and behaviour of Crohn's disease (CD).

Material and methods: This was a retrospective study of 88 CD patients who underwent magnetic resonance enterography. Patients were classified according to the Montreal Classification in uncomplicated (non-stricturing, non-penetrating, B1), and complicated (stricturing [B2] and penetrating disease [B3]). At the level of the third lumbar vertebra, the ADC and PMI were estimated. CD activity was analysed using the Magnetic Resonance Index of Activity (MaRIA), and depending on its values patients were categorized as high or low activity. Additionally, the presence of creeping fat (CrF) was used to evaluate activity. ADC and PMI were using Student's *t*-test.

Results: Our study included 47 males and 41 females (mean age of 38.69 ±14.4 years). The ADC in uncomplicated (B1, *n* = 45) and complicated disease (B2 + B3, *n* = 43) were 1.11 ±0.19 and 1.03 ±0.10 (10⁻³*mm²/s), respectively, (*p* = 0.02). ADC was significantly lower in patients with stricturing disease than in patients without strictures (1.02 ±0.11 and 1.10 ±0.18 [10⁻³ mm²/s], respectively, *p* = 0.01). The group with non-penetrating disease showed higher PMI than those with penetrating disease (5.71 ±1.88 vs. 4.42 ±1.55 cm²/m², respectively, *p* = 0.10). There was no significant difference in PMI and ADC between patients with low and high MaRIA or positive and negative CrF.

Conclusions: The ADC of the psoas muscles is significantly lower in CD patients with uncomplicated disease, particularly those with stricturing disease. Therefore, ADC can be considered as an imaging biomarker of myopathic changes in CD patients.

Introduction

Crohn's disease (CD) is a chronic progressive, relapsing, and remitting inflammatory condition affecting the gastrointestinal tract, and in 30% of patients it leads to complications such as strictures, fistula, abscesses, and perianal forms [1]. According to a meta-analysis by Yaron in 2020, CD complications can lead in up to 23.3% of cases to hospitalization, and in 12.4% to further surgical treatment [2]. Despite the increasing development of new medications, medical or surgical hospitalization remains central to all direct healthcare

costs, reaching in 2020 approximately 3500 Euro per CD patient per year [3, 4].

Penetrating disease, perianal or foregut involvement, young age at the time of diagnosis (< 40 years), smoking, and early start of corticosteroid therapy have been identified as high-risk features for required surgery (risk ratio (RR) 13.67, 95% confidence interval (CI) 1.88–99.41) and hospitalization (RR = 1.86, 95% CI: 0.03–0.43) [5]. In a recent systemic review by Tang *et al.* in 2023, body composition parameters were shown to predict poor outcomes for CD patients [6]. Sarcopaenia was associated with longer disease duration, more

complex phenotype, and disease activity [6]. Additionally, sarcopaenia was revealed as a risk factor for the requirement of surgical intervention (hazard ratio (HR) = 4.31, 95% CI: 1.36–13.7) and for postoperative complications (HR = 3.84, 95% CI: 1.48–9.974) [6–8].

Sarcopaenia as progressive and generalized degenerative loss of skeletal muscle mass occurs in CD patients primarily due to malnutrition caused by chronic bowel inflammation (IBD). A population-based study by Sharif *et al.* in 2022, including 2085 patients with polymyositis (PM) and dermatomyositis (DM) and 10,193 patients as a control group, demonstrated the incidence of IBD in PM/DM patients to be significantly higher (OR = 1.73, 95% CI: 1.05–2.86) [9]. Its results, such as reported clinical cases of the appearance of ocular or gastrocnemius myositis in CD patients, confirm the hypothesis of a crucial role of low-grade systemic inflammation in the disturbance of skeletal muscle homeostasis leading to sarcopaenia [10–13].

Thus, there is a need for additional methods of assessing the degree of muscle mass loss and the detection of intramuscular disorders like low-grade inflammation, which can significantly expand our diagnostic and prognostic values in patients with Crohn's disease. In recent studies, it was demonstrated that diffusion-weighted imaging quantified by apparent diffusion coefficient can reflect intramuscular microstructure disorders, for example, in the case of tumours or muscle

cell lysis in myositis [14, 15]. Furthermore, in 2018, Surkov *et al.* showed that ADC can be used as an imaging biomarker of myopathic changes in liver cirrhosis [16].

Aim

Therefore, the aim of this study was to assess the relationship between ADC values of the skeletal musculature and the activity or behaviour of CD as high-risk features.

Material and methods

Our retrospective study was conducted in the University Clinic for Radiology and Nuclear Medicine (University Hospital Magdeburg) and approved by the Institutional Review Board Ethics Committee (Number: 145/21), Otto-von-Guericke University, Magdeburg, Germany. Patients with confirmed CD, who underwent magnetic resonance enterography (MRE) between June 2010 and April 2020 were included. Each MRE was performed on a 1.5 Tesla MR scanner (Intera, Philips Healthcare, Best, Netherlands) in a supine position using a whole-body surface coil system. Our MRE protocol has been previously reported, and the MRI sequences are summarized in Supplementary Table SI [17, 18].

Clinical data were extracted from our internal database (MEDICO KIS, CompuGroup Medical SE & Co. KGaA, Koblenz, Germany) and comprised sex, weight,

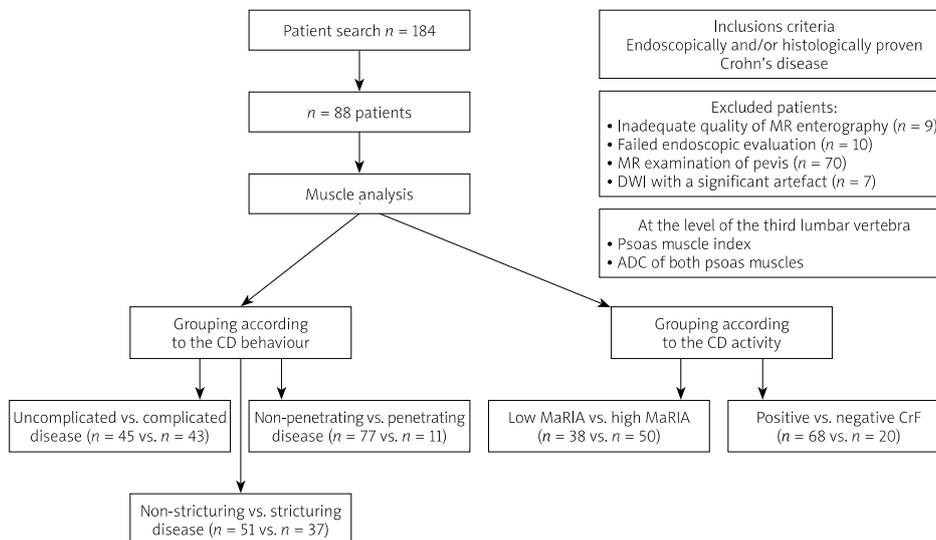


Figure 1. Study design

CD – Crohn's disease, CrF – creeping fat, MaRIA – Magnetic Resonance Index of Activity, DWI – diffusion-weighted imaging, ADC – apparent diffusion coefficient.

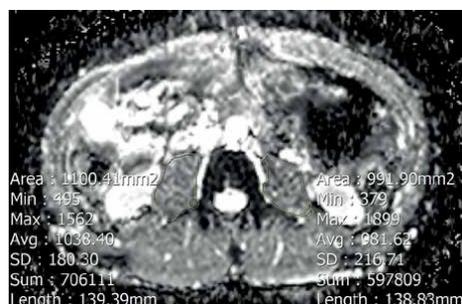


Figure 2. Manual measurement of ADC values of both psoas muscles

height, age, smoking, duration of disease, CRP, complications (stricture, fistula, abscess), medications, and previous abdominal surgery. The study design is depicted in Figure 1, and it included muscle analysis and assessment of CD activity and complications.

Setting and participants

Our inclusion criteria were as follows: (a) endoscopically and/or histologically confirmed CD, (b) complete demographic and clinical data, (c) the first MRE chronologically available, (d) performed DWI without reduced quality.

The exclusion criteria were as follows: (a) incomplete clinical data (b) strong MRE artifacts, and (c) MRI of the pelvic region.

Muscle analysis

We performed our assessment at the level of the third lumbar vertebra. The analysis included measuring the cumulative mean ADC value of both psoas muscles.

ADC value was measured by drawing polygonal regions of interest (ROI) along the contours of the psoas muscles in ADC maps, avoiding fat areas and vessels. The ROI placement is demonstrated in Figure 2.

The psoas muscle area was estimated using the special semi-automated tool AsanJ-Morphometry (available at <http://datasharing.aim-aicro.com/en/morphometry>) also at the same level [19]. The separation of muscle and adipose tissue was performed according to thresholds for the signal intensity on precontrast T1-weighted MRI scans with the values between 350 and 750 signal intensity (SI) for adipose tissue and between 100 and 350 SI for muscle tissue. The psoas muscle index (PMI) was calculated by dividing the psoas muscle areas of both sides by the patient height squared (cm^2/m^2) [20] (Figure 3).

Assessment of CD activity

The CD activity we evaluated using the Magnetic Resonance Index of Activity (MaRIA), which was estimated in the segment with the most severe changes according to the formula $(1.5 \times \text{wall thickness [mm]} + 0.02 \times \text{relative contrast enhancement [RCE]})$. RCE was calculated as follows: $\text{RCE} = (\text{wall signal intensity [WSI]} \text{ post gadolinium} - \text{WSI pre-gadolinium}) / (\text{WSI pre-gadolinium}) \times 100 \times (\text{standard deviation [SD]} \text{ noise pre-gadolinium} / \text{SD noise post-gadolinium})$. SD noise before and after gadolinium administration was performed as the average of 3 SD of the signal intensity measured outside the body. Patients were dichotomized using a cut-off value of MaRIA score into 2 groups: mild-to-moderate disease ($\text{MaRIA} < 11$) and severe disease ($\text{MaRIA} \geq 11$) [21].

Additionally, each MRE was assessed on the presence of stricture, fistula, abscess, and fatty deposition along an inflamed bowel loop known as creeping fat (CrF) [22, 23]. CD behaviour was categorized according to the Montreal classification into 3 groups: non-stric-

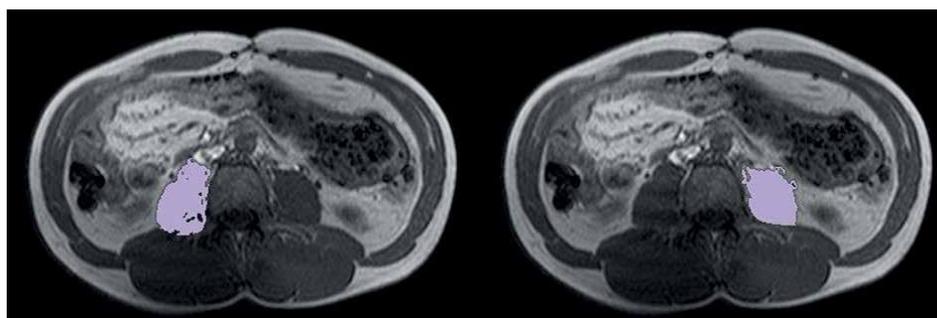


Figure 3. Evaluation of muscle volume of both psoas muscles using the semiautomated segmentation (AsanJ-Morphometry) at the level of the third lumbar vertebra

Table II. Mean apparent diffusion coefficient (ADC) of the psoas muscle and psoas muscle index (PMI)

Variable (mean ± SD)	Uncomplicated disease (behaviour B1) (n = 45)	Complicated disease (behaviour B2 + B3) (n = 43)	P-value
ADC [10^{-3} mm ² /s]	1.11 ± 0.19	1.03 ± 0.10	0.02
PMI [cm ² /m ²]	5.63 ± 1.87	5.61 ± 1.91	0.97
	Non-stricturing disease (n = 51)	Stricturing disease (n = 37)	
ADC [10^{-3} mm ² /s]	1.10 ± 0.18	1.02 ± 0.11	0.01
PMI [cm ² /m ²]	5.79 ± 1.78	5.81 ± 1.91	0.43
	Non-penetrating disease (n = 77)	Penetrating disease (n = 11)	
ADC [10^{-3} mm ² /s]	1.07 ± 0.17	1.05 ± 0.10	0.65
PMI [cm ² /m ²]	5.71 ± 1.88	4.42 ± 1.55	0.10
	Negative creeping sign (n = 68)	Positive creeping fat (n = 20)	
ADC [10^{-3} mm ² /s]	1.08 ± 0.15	1.04 ± 0.20	0.44
PMI [cm ² /m ²]	5.70 ± 1.93	5.37 ± 1.71	0.50
	MaRIA < 11 (n = 38)	MaRIA > 11 (n = 50)	
ADC [10^{-3} mm ² /s]	1.07 ± 0.15	1.07 ± 0.17	0.92
PMI [cm ² /m ²]	5.80 ± 2.05	5.49 ± 1.75	0.45

ADC – mean apparent diffusion coefficient, PMI – psoas muscle index, MaRIA – Magnetic Resonance Index of Activity. Continuous variables are reported as mean (n) and standard deviation (SD).

Intra- and interobserver agreement

The intraobserver and interobserver assessment was performed for evaluating CrF and measuring ADC, PWI, and MaRIA. The obtained results demonstrated excellent agreement ($\kappa = 0.831$, ICC more than 0.891, $p < 0.05$) and are summarized in Supplementary Table SII.

Discussion

To our knowledge, this is the first study to evaluate the association of lumbar muscle ADC values and PMI with CD activity and behaviour. Our results showed a significant difference in ADC values in patients with uncomplicated and complicated disease ($p = 0.02$), as well as non-stricturing and stricturing diseases ($p = 0.01$).

In recent years, the prognostic value of body composition parameters in CD patients has been a trending topic. The systematic reviews by Ryan *et al.* and Tang *et al.* reported the incidence of sarcopaenia in approximately 52% of CD, which influenced the inflammatory status, disease behaviour, prognostic outcome, and the effectiveness of drug therapy [6, 25]. According to the current “gut-muscle axis” hypothesis, there is a need to study intramuscular changes, which appear due to the systemic influence of low-grade inflammation in CD patients, to detect earlier the CD forms with poor prognosis [6, 12].

Previous studies have confirmed DWI and ADC efficacy as useful clinical tools to identify the pattern of intramuscular disorders based on changes of free water

motion and increasing cellularity [14, 16, 26–32]. Meyer *et al.* in 2018 showed significantly higher muscle ADC values in myositis and myopathy than in unaffected muscles, which was generally related to the appearance of muscle oedema [14]. In subsequent studies, Meyer *et al.* showed a strong correlation between ADC and electromyography findings in myositis, allowing it to reflect a functional muscle condition [32, 33]. Not only structural but also functional changes can be detectable by ADC. For instance, Morvan *et al.* found changes of ADC values after physical exercise due to increased perfusion and dilated vascular spaces [34].

For an adequate and standardized comparison of the assessment of muscle loss and the measurement of ADC value, we chose the lumbar muscle due to the low incidence of artefacts, especially on ADC maps, and the simplicity of the measurement method. The assessment of the lumbar muscle loss using PMI showed no significant difference in patients with non-penetrating (B1 + B2) and penetrating disease (B3) ($p = 0.10$). Zhou *et al.* in 2021 found an association of low muscle-related parameters with complicated disease behaviour ($p = 0.048$) [35]. Further studies showed a relationship between muscle loss, especially in combination with mesenteric fat index or high visceral fat, and poor outcomes in CD patients [7, 36]. On the other hand, the assessment of ADC values showed significantly lower values in patients with complicated disease compared to uncomplicated or stricturing compared to non-stricturing disease ($p = 0.02$ and $p = 0.01$, respectively). Ran

et al. obtained lower ADC values in patients with myositis against control groups with unaffected muscles [30]. They explained these changes by the appearance of cytotoxic reactions within the muscle. Another hypothesis was proposed by Dalakas *et al.*, who associated diffusion changes with an increase of cellularity due to the migration of inflammatory cells and also with subsequently intensified inflammatory processes with oedema and necrosis of muscle fibres, and as a result, an increase of the diffusion space for water molecules [37, 38].

The CD activity analysis based on CrF or measuring the MaRIA score did not show any significant difference in ADC or PMI values between all groups. A possible explanation might be the influence of treatment on MaRIA, especially the duration and scheme of treatment, which was not considered. According to the literature, MaRIA correlates with general inflammation parameters such as CRP and mucosal healing, which are highly dependent on the patient's treatment [39–44]. However, we see significant potential in further studies of activity based on MaRIA score and muscle change, because this relationship can improve our knowledge of the systemic influence of bowel inflammation on muscle changes.

Summarizing the obtained results, we see in them a significant clinical value. Firstly, the measurement of ADC values is simple and corresponds to the methodology of assessment of composite parameters of the body. Secondly, the statistically significant difference of muscle ADC values in patients with a complicated and uncomplicated course and between stricturing and non-stricturing behaviour can contribute to identification of CD patients with a worse prognosis. Thirdly, further studies of intramuscular changes based on changes in ADC measurements could potentially lead to identifying CD patients with a lower risk for developing of abscess, fistula, and stricture at an early stage.

Our study has several limitations. It was a monocentric study with a retrospective design. There was no histological conformation of intramuscular changes; thus, distinguishing myositis from other muscle disorders was not possible. Not all patients with penetration complications received MRE; some patients with complications such as perforation or gastrointestinal bleeding required CT examination in the emergency setting. The follow-up time for each scan of the patients was not standardized, and, therefore, follow-up scans were not included in the analysis.

Conclusions

ADC of the psoas muscles is significantly lower in CD patients with uncomplicated disease, particular-

ly those with stricturing disease. Therefore, ADC can be considered as an imaging biomarker of myopathic changes in CD patients.

Acknowledgments

Bohdan Melekh and Felix Barajas Ordóñez contributed equally to the manuscript.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

References

1. Aniwan S, Park SH, Loftus EV. Epidemiology, natural history, and risk stratification of Crohn's disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2017; 46: 463-80.
2. Niv Y. Hospitalizations of patients with Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Isr Med Assoc j* 2020; 22: 111-5.
3. Zhao M, Gönczi L, Lakatos PL, Burisch J. The burden of inflammatory bowel disease in Europe in 2020. *J Crohn's Colitis* 2021; 15: 1573-87.
4. Mao EJ, Hazlewood GS, Kaplan GG, et al. Systematic review with meta-analysis: comparative efficacy of immunosuppressants and biologics for reducing hospitalisation and surgery in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 45: 3-13.
5. Mosli M, Sabbahi H, Alyousef H, et al. Risk stratification of patients with Crohn's disease: a retrospective analysis of clinical decision making and its impact on long-term outcome. *Dig Dis* 2017; 36: 49-55.
6. Tang W, Xie G, Wang D, et al. Imaging-based assessment of body composition in patients with Crohn's disease: a systematic review. *Int J Colorectal Dis* 2023; 38: 126.
7. Ando K, Uehara K, Sugiyama Y, et al. Correlation among body composition parameters and long-term outcomes in Crohn's disease after anti-TNF therapy. *Front Nutr* 2022; 9: 765209.
8. Zager Y, Khalilieh S, Ganaïem O, et al. Low psoas muscle area is associated with postoperative complications in Crohn's disease. *Int J Colorectal Dis* 2021; 36: 543-50.
9. Sharif K, Ben-Shabat N, Mahagna M, et al. Inflammatory bowel diseases are associated with polymyositis and dermatomyositis—a retrospective cohort analysis. *Medicina (Kaunas)* 2022; 58: 1727.
10. Mertz P, Lannes B, Nadaj Pakleza A, et al. Bilateral gastrocnemius myositis: an extra-intestinal manifestation of Crohn's disease. *Rheumatology (Oxford, England)* 2022; 61: e35-7.
11. Fraser CL, Skalicky SE, Gurbaxani A, McCluskey P. Ocular myositis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2013; 13: 315-21.
12. Antuña E, Cachán-Vega C, Bermejo-Millo JC, et al. Inflammaging: implications in sarcopenia. *Int J Mol Sci* 2022; 23: 15039.
13. Torere BE, Aiwuyo HO, Kennard JL. Leukocytoclastic vasculitis and myositis as initial manifestations of Crohn's disease. *Cureus* 2022; 14: 10-5.
14. Meyer HJ, Ziemann O, Kornhuber M, et al. Apparent diffusion coefficient (ADC) does not correlate with different serological

- parameters in myositis and myopathy. *Acta Radiol* 2018; 59: 694-9.
15. Surov A, Nagata S, Rzek AAA, et al. Comparison of ADC values in different malignancies of the skeletal musculature: a multi-centric analysis. *Skeletal Radiol* 2015; 44: 995-1000.
 16. Surov A, Paul L, Meyer HJ, et al. Apparent diffusion coefficient is a novel imaging biomarker of myopathic changes in liver cirrhosis. *J Clin Med* 2018; 7: 359.
 17. Barajas Ordonez F, Melekh B, Rodríguez-Feria P, et al. Parameters of body composition and creeping fat are associated with activity of Crohn's disease. *Magn Reson Imaging* 2023; 98: 1-6.
 18. Barajas Ordonez F, Melekh B, Rodríguez-Feria P, et al. Body composition predictors of complicated Crohn's disease. *Dig Dis* 2023; 41: 589-99.
 19. Park J, Gil JR, Shin Y, et al. Reliable and robust method for abdominal muscle mass quantification using CT/MRI: an explorative study in healthy subjects. *PLoS One* 2019; 14: e0222042.
 20. Weinberg MS, Shachar SS, Muss HB, et al. Beyond sarcopenia: Characterization and integration of skeletal muscle quantity and radiodensity in a curable breast cancer population. *Breast J* 2018; 24: 278-84.
 21. Rozendorn N, Amitai MM, Eliakim RA, et al. A review of magnetic resonance enterography-based indices for quantification of Crohn's disease inflammation. *Therap Adv Gastroenterol* 2018; 11: 175628481876595.
 22. Barat M, Hoeffel C, Bouquot M, et al. Preoperative evaluation of small bowel complications in Crohn's disease: comparison of diffusion-weighted and contrast-enhanced MR imaging. *Eur Radiol* 2019; 29: 2034-44.
 23. Stoddard PB, Ghazi LJ, Wong-You-Cheong J, et al. Magnetic resonance enterography: state of the art. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21: 229-39.
 24. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* 2006; 55: 749-53.
 25. Ryan E, McNicholas D, Creavin B, et al. Sarcopenia and inflammatory bowel disease: a systematic review. *Inflamm Bowel Dis* 2019; 25: 67-73.
 26. Zubair AS, Salam S, Dimachkie MM, et al. Imaging biomarkers in the idiopathic inflammatory myopathies. *Front Neurol* 2023; 14: 1146015.
 27. Barsotti S, Zampa V, Talarico R, et al. Thigh magnetic resonance imaging for the evaluation of disease activity in patients with idiopathic inflammatory myopathies followed in a single center. *Muscle Nerve* 2016; 54: 666-72.
 28. Dallaudière B, Lecouvet F, Vande Berg B, et al. Diffusion-weighted MR imaging in musculoskeletal diseases: current concepts. *Diagn Interv Imaging* 2015; 96: 327-40.
 29. Ahlawat S, Paik J, Del Grande F, et al. Distinct MR features in scleroderma associated myopathy. *Radiol Medica* 2021; 126: 707-16.
 30. Ran J, Liu Y, Sun D, et al. The diagnostic value of biexponential apparent diffusion coefficients in myopathy. *J Neurol* 2016; 263: 1296-302.
 31. Neubauer H, Evangelista L, Hassold N, et al. Diffusion-weighted MRI for detection and differentiation of musculoskeletal tumorous and tumor-like lesions in pediatric patients. *World J Pediatr* 2012; 8: 342-9.
 32. Meyer HJ, Emmer A, Kornhuber M, Surov A. Associations between apparent diffusion coefficient and electromyography parameters in myositis – a preliminary study. *Brain Behav* 2018; 8: e00958.
 33. Meyer HJ, Emmer A, Kornhuber M, Surov A. Histogram analysis derived from apparent diffusion coefficient (ADC) is more sensitive to reflect serological parameters in myositis than conventional ADC analysis. *Br J Radiol* 2018; 91: 20170900.
 34. Morvan D, Leroy-Willig A. Simultaneous measurements of diffusion and transverse relaxation in exercising skeletal muscle. *Magn Reson Imaging* 1995; 13: 943-8.
 35. Zhou Z, Xiong Z, Xie Q, et al. Computed tomography-based multiple body composition parameters predict outcomes in Crohn's disease. *Insights Imaging* 2021; 12: 135.
 36. Boparai G, Kedia S, Kandasamy D, et al. Combination of sarcopenia and high visceral fat predict poor outcomes in patients with Crohn's disease. *Eur J Clin Nutr* 2021; 75: 1491-8.
 37. Dalakas MC. Inflammatory muscle diseases. *N Engl J Med* 2015; 372: 1734-47.
 38. Dalakas MC. Pathophysiology of inflammatory and autoimmune myopathies. *Presse Med* 2011; 40: e237-47.
 39. Fraser CL, Skalicky SE, Gurbaxani A, McCluskey P. Ocular myositis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2013; 13: 315-21.
 40. Ordás I, Rimola J, Rodríguez S, et al. Accuracy of magnetic resonance enterography in assessing response to therapy and mucosal healing in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2014; 146: 374-82.e1.
 41. Ordás I, Rimola J, Alfaro I, et al. Development and validation of a simplified magnetic resonance index of activity for Crohn's disease. *Gastroenterology* 2019; 157: 432-9.e1.
 42. Buisson A, Pereira B, Goutte M, et al. Magnetic resonance index of activity (MaRIA) and Clermont score are highly and equally effective MRI indices in detecting mucosal healing in Crohn's disease. *Dig Liver Dis* 2017; 49: 1211-7.
 43. Buisson A, Hordonneau C, Goutorbe F, et al. Bowel wall healing assessed using magnetic resonance imaging predicts sustained clinical remission and decreased risk of surgery in Crohn's disease. *J Gastroenterol* 2019; 54: 312-20.
 44. Ordás I, Rimola J, Alfaro I, et al. Development and validation of a Simplified Magnetic Resonance Index of activity for Crohn's disease. *Gastroenterology* 2019; 157: 432-9.e1.

Received: 11.11.2023

Accepted: 27.11.2023

Online publication: 22.01.2024

Body Composition Predictors of Complicated Crohn's Disease

Felix Barajas Ordonez^a Bohdan Melekh^a Pablo Rodríguez-Feria^b
Oksana Melekh^a Maximilian Thormann^a Robert Damm^{a,c} Jazan Omari^a
Maciej Pech^a Alexey Surov^{a,d}

^aUniversity Clinic for Radiology and Nuclear Medicine, University Hospital Magdeburg, Magdeburg, Germany; ^bDepartment of International Health, Care and Public Health Research Institute, Maastricht University, Maastricht, The Netherlands; ^cRadiology Practice, Dessau, Germany; ^dDepartment of Radiology, Neuroradiology and Nuclear Medicine, Johannes Wesling University Hospital, Ruhr University Bochum, Minden, Germany

Keywords

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

Abstract

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

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

© 2023 S. Karger AG, Basel

Introduction

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

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

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

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

Patients and Methods

Setting and Participants

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

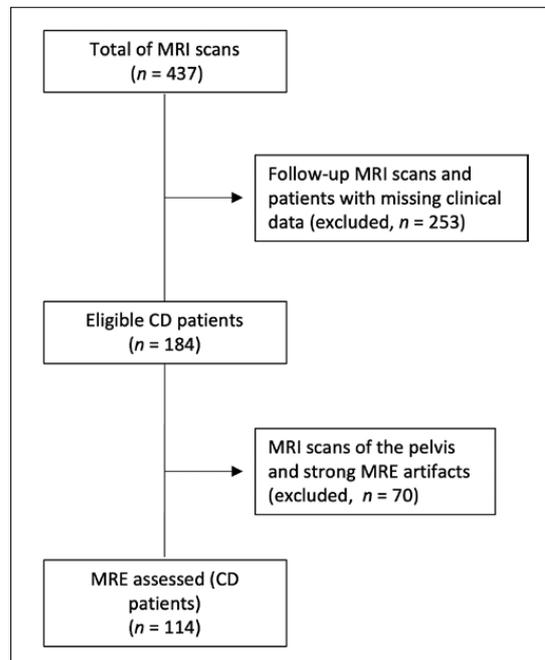


Fig. 1. Flowchart of patient selection. CD, Crohn's disease; MRI, magnetic resonance imaging; MRE, magnetic resonance enterography.

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

Data Sources and Baseline Characteristics

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

MRE Technique

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

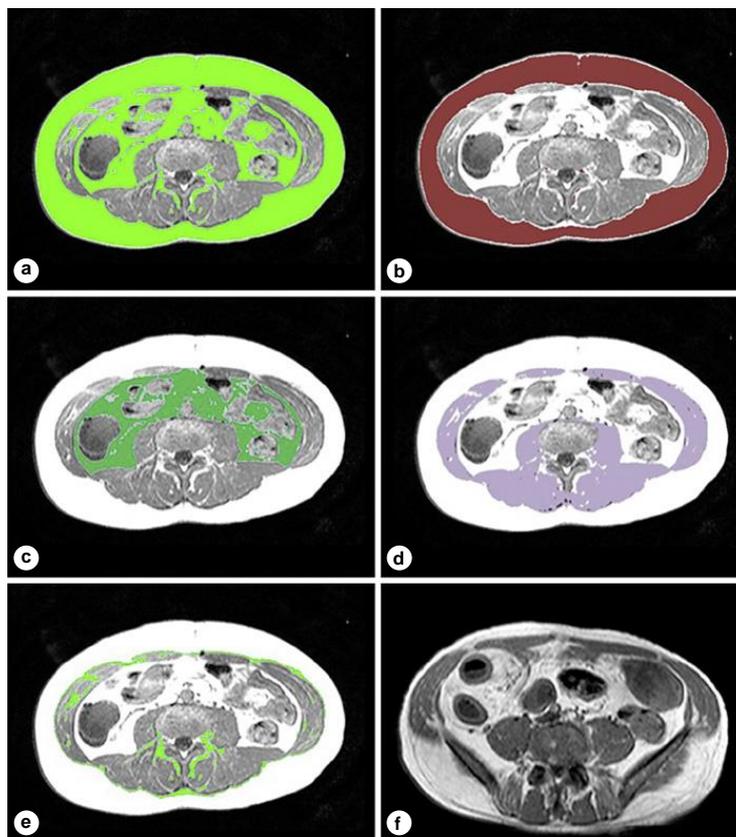


Fig. 2. Segmentation of body composition based on cross-sectional area (CSA) measurements at the L3 inferior endplate level in MRE (a–e). **a** Total adipose tissue (TAT). **b** Subcutaneous adipose tissue (SAT). **c** Visceral adipose tissue (VAT). **d** Skeletal muscle tissue (SMT). **e** Intramuscular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

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

Assessment of Complications and Creeping Fat

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

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

Assessment of Body Composition

Body composition measurements were performed on MRE scans using the semiautomated segmentation tool AsanJ-Morphometry software (Asan Image Metrics, Seoul, Korea) [24]. The software was operated by a senior radiology resident with 4 years of experience in the field of abdominal-pelvic MRI. The cross-sectional area (CSA) measurements were evaluated at the L3 inferior endplate level. The body composition measurement at this level has often been used as a reference in clinical routine and has been the reference location for analyzing body composition [25]. It included the estimation of total adipose tissue (TAT), SAT, VAT, SMT, and intramuscular adipose tissue (IMAT) in square centimeters (cm²) based on the pixel count (Fig. 2). Muscle and adipose tissues were separated using thresholds for the signal intensity (SI) on precontract T1-weighted MRE scans with a value above 350 SI and lower 750 SI for adipose tissue and above 100 SI and lower 350 SI for muscle.

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

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

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

Body Composition Groups

BMI was calculated by using the formula [weight (kg)/height squared (m²)] [26]. BMI categories were subdivided as follows: underweight (BMI <18.5 kg/m²), normal weight (BMI 18.5–24.9 kg/m²), and overweight/obese (≥25.0 kg/m²) [27]. Sarcopenia was measured in terms of skeletal muscle index (SMI) [12]. The SMI was calculated by dividing the SMT (cm²) by height squared (m²) [26]. The SMI cutoff values to define sarcopenia for men were 43 (cm²/m²) under a BMI of 25 (kg/m²) and 53 (cm²/m²) over a BMI of 25 kg/m², respectively, and 41 (cm²/m²) for women [26, 28]. To calculate TATI, SATI, and VATI, TAT (cm²), SAT (cm²), and VAT (cm²) were divided by the height squared (m²), respectively. The sex-specific cutoff values for the classification of SATI (low/normal vs. high SATI) were 40 (cm²/m²) for men and 30 (cm²/m²) for women; for VATI (low/normal vs. high VATI) 44.0 (cm²/m²) for men and 35 (cm²/m²) for women; and for VAT/SAT ratio (low/normal vs. high VAT/SAT ratio) 1.08 for men and 0.86 for women [29, 30].

Statistical Analysis

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

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

Results

Patient Characteristics

The baseline characteristics of our population ($n = 114$) are shown in Table 1. The median age at baseline was 35.50 years (IQR, 27.0–46.3). The majority of patients were male ($n = 60$, 52.6%), and the median BMI was 21.94 (kg/m²) (IQR, 19.4–24.9). We identified 54 patients with inflammatory and 60 with complicated CD. The groups of inflammatory and complicated disease were well-matched for gender, age at the baseline, age of onset, current drug therapy, current smoking status, BMI categories, and CRP levels (>5 ng/mL).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Discussion

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

CD has been traditionally associated with malnutrition and lower BMI [13]. However, the prevalence of obesity in CD patients is increasing [33]. According to a recent meta-analysis by Jiang et al. [34] in 2022, obese inflammatory bowel disease patients have an increased risk of surgical complications (OR = 1.45, $p < 0.001$), particularly infectious complications (OR = 1.48, $p = 0.003$) when compared to nonobese patients (including overweight). The impact of obesity on CD behavior has not always been consistent throughout the literature [35]. In our study, BMI did not differ between the groups of inflammatory and complicated disease ($p = 0.50$). 22.8% of our patients had a BMI ≥ 25 kg/m². Due to the small sample size, patients presenting a BMI higher than 25 kg/m² were not further categorized. Nevertheless, the group of patients with overweight or obesity did not show an increased occurrence of complicated disease ($p = 0.56$). These results are in line with other authors suggesting that BMI alone is not related to disease behavior [10, 33].

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Conclusions

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

Statement of Ethics

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

Conflict of Interest Statement

The authors have no conflict of interest to declare.

Funding Sources

There was no financial support for this study.

Author Contributions

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

Data Availability Statement

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

References

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

- 5 Schütz L, Radke M, Menzel S, Däbritz J. Long-term implications of structured transition of adolescents with inflammatory bowel disease into adult health care: a retrospective study. *BMC Gastroenterol*. 2019;19(1):128–12.
- 6 Irwin J, Ferguson E, Simms LA, Hanigan K, Carbonnel F, Radford-Smith G. A rolling phenotype in Crohn's disease. *PLoS One*. 2017;12(4):e0174954.
- 7 GBD 2017 Inflammatory Bowel Disease Collaborators, Sapanlou SG, Ikuta K, Vahedi H, Bisignano C, Safiri S. The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(1):17–30.
- 8 Erhayiem B, Dhingra R, Hawkey CJ, Subramanian V. Ratio of visceral to subcutaneous fat area is a biomarker of complicated Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9(8):684–7.e1.
- 9 Ha CWY, Martin A, Sepich-Poore GD, Shi B, Wang Y, Gouin K, et al. Translocation of viable gut microbiota to mesenteric adipose drives formation of creeping fat in humans. *Cell*. 2020;183(3):666–83.e17.
- 10 Bryant RV, Schultz CG, Ooi S, Goess C, Costello SP, Vincent AD, et al. Visceral adipose tissue is associated with stricturing Crohn's disease behavior, fecal calprotectin, and quality of life. *Inflamm Bowel Dis*. 2019;25(3):592–600.
- 11 Dhaliwal A, Quinlan J, Overthrow K, Greig C, Lord JM, Armstrong MJ, et al. Sarcopenia in inflammatory bowel disease: a narrative overview. *Nutrients*. 2021;13(2):656–17.
- 12 Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: report of the European working group on sarcopenia in older people. *Age Ageing*. 2010;39(4):412–23.
- 13 Grillot J, D'Engremont C, Parmentier AL, Lakkis Z, Pilon G, Cazaux D, et al. Sarcopenia and visceral obesity assessed by computed tomography are associated with adverse outcomes in patients with Crohn's disease. *Clin Nutr*. 2020;39(10):3024–30.
- 14 Zhou Z, Xiong Z, Xie Q, Xiao P, Zhang Q, Gu J, et al. Computed tomography-based multiple body composition parameters predict outcomes in Crohn's disease. *Insights Imaging*. 2021;12(1):135.
- 15 Labarthe G, Dolores M, Verdalle-Cazes M, Charpentier C, Rouillee P, Dacher JN, et al. Magnetic resonance imaging assessment of body composition parameters in Crohn's disease. *Dig Liver Dis*. 2020;52(8):878–84.
- 16 Ahmad R, Ajlan AM, Eskander AA, Alhazmi TA, Khashoggi K, Wazzan MA, et al. Magnetic resonance imaging in the management of Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Insights Imaging*. 2021;12(1):118.
- 17 Manetta R, Capretti I, Belleggia N, Marsicano C, Viscido A, Bruno F, et al. Magnetic resonance enterography (MRE) and ultrasonography (US) in the study of the small bowel in Crohn's disease: state of the art and review of the literature. *Acta Biomed*. 2019;90(5-S):38–50.
- 18 Stoddard PB, Ghazi LJ, Wong-You-Cheong J, Cross RK, Vandermeer FQ. Magnetic resonance enterography: state of the art. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(1):229–39.
- 19 Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, Kucharzik T, Fiorino G, Annesse V, et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *J Crohns Colitis*. 2019;13(2):144–64.
- 20 Stange EF, Travis SPL, Vermeire S, Beglinger C, Kuppinkas L, Geboes K, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. *Gut*. 2006;55(Suppl 1):1–15.
- 21 Barat M, Hoeffel C, Bouquot M, Jannot AS, Dautry R, Boudiaf M, et al. Preoperative evaluation of small bowel complications in Crohn's disease: comparison of diffusion-weighted and contrast-enhanced MR imaging. *Eur Radiol*. 2019;29(4):2034–44.
- 22 Cravo ML, Velho S, Torres J, Costa Santos MP, Palmela C, Cruz R, et al. Lower skeletal muscle attenuation and high visceral fat index are associated with complicated disease in patients with Crohn's disease: an exploratory study. *Clin Nutr ESPEN*. 2017;21:79–85.
- 23 Amitai MM, Raviv-Zilka L, Hertz M, Erlich Z, Konen E, Ben-Horin S, et al. Main imaging features of Crohn's disease: agreement between MR-enterography and CT-enterography. *Isr Med Assoc J*. 2015;17(5):293–7.
- 24 Park J, Gil JR, Shin Y, Won SE, Huh J, You MW, et al. Reliable and robust method for abdominal muscle mass quantification using CT/MRI: an explorative study in healthy subjects. *PLoS One*. 2019;14(9):e0222042.
- 25 Koitka S, Kroll L, Malamutmann E, Oezzoik A, Nensa F. Fully automated body composition analysis in routine CT imaging using 3D semantic segmentation convolutional neural networks. *Eur Radiol*. 2021;31(4):1795–804.
- 26 Feng Z, Rong P, Luo M, Sun X, Wang W. Influence of methods used to establish sarcopenia cutoff values for skeletal muscle measures using unenhanced and contrast-enhanced computed tomography images. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2019;43(8):1028–36.
- 27 Magro DO, Barreto MRL, Cazzo E, Camargo MG, Kotze PG, Coy CSR. Visceral fat is increased in individuals with Crohn's disease: a comparative analysis with healthy controls. *Arq Gastroenterol*. 2018;55(2):142–7.
- 28 Martin L, Birdsell L, MacDonald N, Reiman T, Clandinin MT, McCargar LJ, et al. Cancer cachexia in the age of obesity: skeletal muscle depletion is a powerful prognostic factor, independent of body mass index. *J Clin Oncol*. 2013;31(12):1539–47.
- 29 Kobayashi T, Kawai H, Nakano O, Abe S, Kamimura H, Sakamaki A, et al. Prognostic value of subcutaneous adipose tissue volume in hepatocellular carcinoma treated with transcatheter intra-arterial therapy. *Cancer Manag Res*. 2018;10:2231–9.
- 30 Hamaguchi Y, Kaido T, Okumura S, Kobayashi A, Shirai H, Yao S, et al. Including body composition in MELD scores improves mortality prediction among patients awaiting liver transplantation. *Clin Nutr*. 2020;39(6):1885–92.
- 31 Beaugierie L, Seksik P, Nion-Larmurier I, Gendre JP, Connes J. Predictors of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2006;130(3):650–6.
- 32 Yoo JH, Holubar S, Rieder F. Fibrostenotic strictures in Crohn's disease. *Intest Res*. 2020;18(4):379–401.
- 33 Connelly TM, Juza RM, Sangster W, Sehgal R, Tappouni RF, Messaris E. Volumetric fat ratio and not body mass index is predictive of ileocolic outcomes in Crohn's disease patients. *Dig Surg*. 2014;31(3):219–24.
- 34 Jang K, Chen B, Lou D, Zhang M, Shi Y, Dai W, et al. Systematic review and meta-analysis: association between obesity/overweight and surgical complications in IBD. *Int J Colorectal Dis*. 2022;37(7):1485–96.
- 35 Bilski J, Mazur-Bialy A, Wojcik D, Surmiak M, Magierowski M, Siwowski Z, et al. Role of obesity, mesenteric adipose tissue, and adipokines in inflammatory bowel diseases. *Biomolecules*. 2019;9(12):780.
- 36 Büning C, Von Kraft C, Hermsdorf M, Gentz E, Wirth EK, Valentini L, et al. Visceral adipose tissue in patients with Crohn's disease correlates with disease activity, inflammatory markers, and outcome. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(11):2590–7.
- 37 Thiéberge C, Charpentier C, Gillibert A, Modzelewski R, Dacher JN, Savoye G, et al. Lower subcutaneous or visceral adiposity assessed by abdominal computed tomography could predict adverse outcome in patients with Crohn's disease. *J Crohn's Colitis*. 2018;12(12):1429–37.
- 38 Hass DJ, Brensinger CM, Lewis JD, Lichtenstein GR. The impact of increased body mass index on the clinical course of Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(4):482–8.
- 39 Kaess BM, Pedley A, Massaro JM, Murabito J, Hoffmann U, Fox CS. The ratio of visceral to subcutaneous fat, a metric of body fat distribution, is a unique correlate of cardiometabolic risk. *Diabetologia*. 2012;55(10):2622–30.
- 40 Murata H, Yagi T, Midorikawa T, Torii S, Takai E, Taguchi M. Comparison between DXA and MRI for the visceral fat assessment in athletes. *Int J Sports Med*. 2022;43(7):625–31.
- 41 Dickson I. Creeping fat in Crohn's disease explained. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;17(12):713.

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

9. Anhang

9.1 Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich meine Dankbarkeit gegenüber all jenen ausdrücken, die zum Erfolg dieser Arbeit beigetragen haben.

Zuallererst möchte ich mich beim Klinikdirektor Herrn Prof. Dr. med. Pech bedanken, der mir die Möglichkeit gegeben hat, diese Forschung in der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Magdeburg durchzuführen.

Ein aufrichtiger Dank geht an meinen Betreuer, Herrn Prof. Dr. med. Surov, für sein Engagement, seine konstruktive Kritik und seine Geduld während der Durchführung und Fertigstellung dieser Doktorarbeit.

Besonderer Dank gebührt auch Herrn Felix Barajas Ordonez, der intensiv an dieser Arbeit mitgearbeitet hat.

Abschließend möchte ich meiner Familie von ganzem Herzen danken, insbesondere meinem Ehemann Bohdan Melekh, meinen Kindern, Eltern und Schwiegereltern sowie meinem Bruder Mykhailo Biletskyi und seiner Frau. Ihre Unterstützung war bei jedem Schritt der Dissertation spürbar.

Letztlich möchte ich diese Arbeit dem ukrainischen Volk widmen, das täglich seine unerschütterliche Hingabe, seinen Mut und seine Opferbereitschaft in der Verteidigung unseres Heimatlandes zeigt. Slava Ukraini.

9.2.Ehrenerklärung

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

Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel:

„Muskuloskelettale Veränderungen bei Morbus Crohn in der Magnetresonanz-Enterographie“

in der Universitätsklinik für Radiologie und Nuklearmedizin

mit Unterstützung durch Herrn Professor Dr. med. Alexey Surov

ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen.

Magdeburg, den 16. März 2024

Unterschrift

9.3 Erklärung zur strafrechtlichen Verurteilung

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

Magdeburg, den 16. März 2024

Unterschrift

9.4 Darstellung des Bildungsweges

Persönliche Daten

Vorname, Nachname: Oksana Melekh
Geburtsdatum/-ort: 07.02.1988/ Kholodnovidka, Ukraine

Ausbildung

Juni 2021 deutsche Approbation
2011 – 2016 Weiterbildung in der Universitätsklinik, Lwiw, HNO-
Abteilung
2005 – 2011 Studium der Humanmedizin an der Nationalen
Medizinischen Universität zu Lwiw, Ukraine

Berufliche Erfahrung

seit 01.2022 Ärztin in Weiterbildung, Universitätsklinik für Radiologie
und Nuklearmedizin, Uniklinik Magdeburg
08.2021 – 01.2022 Ärztin in Weiterbildung, Universitätsklinik für Hals-Nasen-
Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie, Uniklinik
Magdeburg
01.2020-08.2021 Ärztin in Weiterbildung, HNO-Abteilung, Helios Klinik
Zerbst/Anhalt

Weitere Kenntnisse

Sprachen: Deutsch – C1, Englisch – B2, Ukrainisch – Muttersprache,
Polnisch – B2

9.5 Liste der Publikationen

<https://orcid.org/0009-0002-6527-5091>

Publikation 1:

Melekh O, Barajas Ordonez F, Melekh B, Rodríguez-Feria P, Pech M, Flintrop W, Surov A. Association between sacroiliac joint forms and subchondral changes in patients with Crohn's disease. *Int J Rheum Dis*. 2024 Mar; 27(3). doi: 10.1111/1756-185X.15046, PMID: 38414165.

Publikation 2:

Melekh B, Barajas Ordonez F, **Melekh O**, Flintrop W, Pech M, Surov A. Diagnostic value of apparent diffusion coefficient of psoas muscles for evaluating complications in patients with Crohn's disease. *Prz Gastroenterol*. 2024; 19:74-80. doi: 10.5114/pg.2024.134519.

Publikation 3:

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