

Bestimmung des HS-Omega-3 Index® zur präoperativen Risikoevaluation viszeralchirurgischer PatientInnen

Charlotte Maria Trefzer

Vollständiger Abdruck der von der TUM School of Medicine and Health der
Technischen Universität München zur Erlangung einer
Doktorin der Medizin (Dr. med.)
genehmigten Dissertation.

Vorsitz: Prof. Dr. Gabriele Multhoff

Prüfende der Dissertation:

1. Priv.-Doz. Dr. Philipp-Alexander Neumann
2. Prof. Dr. Lars Mägdefessel

Die Dissertation wurde am 26.08.2024 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die TUM School of Medicine and Health am 08.03.2025
angenommen.

Inhaltsverzeichnis

1	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	3
2	EINLEITUNG	5
2.1	Wissenschaftlicher Hintergrund.....	5
2.2	Relevanz	6
2.3	Omega-3-Fettsäuren	7
2.3.1	Der HS-Omega-3 Index®.....	9
2.3.2	Bedeutung von Omega-3-FS für die Immunfunktion	10
2.3.3	Bedeutung von Omega-3-FS in der Chirurgie.....	11
2.3.4	Weitere Bedeutung von Omega-3 FS in der Medizin.....	13
2.4	Krankheitsbilder der Körperkomposition.....	18
2.4.1	Unterscheidungen von Krankheitsbildern mit reduzierter Muskelmasse – Malnutrition, Sarkopenie und Kachexie.....	18
2.4.1.1	Kachexie	19
2.4.1.2	Malnutrition	20
2.4.1.3	Sarkopenie.....	20
2.4.2	Viszerale Adipositas	21
3	ZIELSETZUNG	23
4	MATERIAL UND METHODEN	24
4.1	Studiendesign.....	24
4.2	Ein- und Ausschlusskriterien	24
4.3	Datenerhebung	25
4.4	Untersuchungsparameter	27
4.4.1	HS-Omega-3 Index®	27
4.4.2	Laborwerte.....	28
4.4.3	Analyse der Körperkompositionsparameter	28
4.4.4	Klassifikation der postoperativen Komplikationen nach Clavien-Dindo	31
4.5	Statistik.....	32
5	ERGEBNISSE.....	33
5.1	Deskriptive Statistik des Kollektivs	33
5.1.1	Präoperative Parameter.....	33
5.1.1.1	Führende Hauptdiagnose	36
5.1.2	Perioperative Parameter.....	38
5.1.3	Postoperative Parameter	40
5.2	Analyse nach betroffenen Organsystemen.....	42
5.3	HS-Omega-3 Index®	45

5.4	Outcome Parameter postoperative Komplikationen	50
5.4.1	Univariate Analyse	50
5.4.2	Multivariate Analyse	52
5.5	Outcome Parameter postoperativer Gewichtsverlauf	54
6	DISKUSSION	55
6.1	Zusammenfassung der Ergebnisse und Interpretation	55
6.2	Einordnung der Ergebnisse	56
6.3	Diskussion der Methoden	57
6.4	Limitationen	60
6.5	Abschließende Diskussion und Ausblick.....	61
7	ZUSAMMENFASSUNG	62
8	SUMMARY	64
9	DANKSAGUNG	66
10	ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	67
11	TABELLENVERZEICHNIS	68
12	LITERATURVERZEICHNIS	69

1 Abkürzungsverzeichnis

AA: Arachidonsäure
ALA: Alpha-linolenol säure
ASA: American Society of Anesthesiologists
BMI: Body mass index
C: Kohlenstoffatom
CDC: Center for Disease control and prevention
CD-Klassifikation: Clavien-Dindo-Klassifikation
DGE: Deutsche Gesellschaft für Ernährung
CRP: C-reaktives Protein
DHA: Docosahexaensäure
EFSA: European Food Safety society
EPA: Eicosapentaensäure
ESPEN: European Society of Clinical Nutrition and Metabolism
EWGSOP: European Working Group on Sarcopenia in Older People
FS: Fettsäure
GI-Trakt: Gastrointestinal-Trakt
GLIM: Global leadership initiative on malnutrition
Hb: Hämoglobin
HFrEF: Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion
HU: Hounsfield Units
IL: Interleukin
IMAT: intramuskuläres Fettgewebe (intramuscular adipose tissue)
IPMN: Intraduktale papillär-muzinöse Neoplasie
IQR: Interquartilesratio
NFkB: Nuklear factor kappa B
NNIS: National nosocomial infection Surveillance
RCT: randomisierte kontrollierte Studie
SAT: subkutanes Fettgewebe (subcutaneous adipose tissue)
SD: Standardabweichung (Standard deviation)
SM: Skelettmuskulatur
SMI: Skeletal muscle index
SPM: Specialized proresolving mediators
VAT: viszerales Fettgewebe (visceral adipose tissue)
95% KI: 95% Konfidenzintervall

Definition

Der Omega-3 Index stellt allgemein den prozentualen Anteil von Docosahexaensäure (DHA) und Eicosapentaensäure (EPA) an den Gesamtfettsäuren dar [1]. In dieser Arbeit wird der standardisierte Omega-3 Index aus dem Labor Omegamatrix (OMEGAMATRIX GmbH, Am Klopferspitz 19, 82152 Martinsried, Germany) verwendet, welcher als „HS-Omega-3 Index®“ bezeichnet wird. „HS“ steht hierbei für „Harris Schacky“ oder auch „high sensitivity“ [2]. Einige Studien, welche in dieser Arbeit zitiert werden, haben nicht-standardisierte Bestimmungen des Omega-3 Index verwendet, welche im Folgenden als „Omega-3 Index“ bezeichnet werden.

2 Einleitung

2.1 Wissenschaftlicher Hintergrund

Als „resolution of inflammation“ wird der aktive Vorgang bezeichnet, durch den es zur Beendigung eines Entzündungsprozesses kommt. Da Entzündungsreaktionen eine Vielzahl von Krankheiten verursachen, sind die Mechanismen, die an ihrer natürlichen Auflösung beteiligt sind, von großem Interesse [3]. Einen zentralen Anteil an diesen Vorgängen haben anti-inflammatorische pro-regenerative Mediatoren, allgemein als „specialized pro-resolving mediators“ (SPM) beschrieben. Die SPM umfassen Derivate, die von Omega-3 Fettsäuren (FS) wie Eicosapentaensäure (EPA) und Docosahexaensäure (DHA) abstammen. Diese Derivate sind bekannt als Lipoxine, Maresine, Protectine und Resolvine. Sie haben eine modulierende Rolle auf angeborene sowie adaptive Immunzellen [4]. Sie begrenzen die Granulozyteninfiltration und verstärken selektive Makrophagenreaktionen [3]. Somit ist die Wirkung der SPM nicht nur entzündungshemmend (Protectine), sondern auch entzündungsauflösend (Resolvine).

Die Auflösung einer Entzündungsreaktion wird hauptsächlich von Phagozyten ausgeführt, die apoptotische Zellen und Krankheitserreger beseitigen. Die SPM verstärken diese Funktion der Auflösungsphase und fördern die Beseitigung von Bakterien und Viren, senken den Antibiotikabedarf [5], reduzieren die lokale und systemische Produktion entzündungsfördernder Mediatoren und fördern die Gewebereparatur und -regeneration, unter anderem durch die Aktivierung von Stammzellen und Biosynthese bestimmter weiterer SPMs [4]. Die SPM korrelieren mit der Schwere einer Sepsis und können so potenziell als Marker für den Verlauf einer Sepsis herangezogen werden [5]. Auch die Expression der SPM bei PatientInnen nach Polytrauma korreliert mit dem Verlauf, so haben PatientInnen mit einem unkomplizierteren Verlauf nach einem Polytrauma beispielsweise signifikant höhere Werte für Resolvine. Somit können SPM Einfluss auf Behandlungskonzepte nehmen [6].

In einer ersten prospektiven Pilotstudie aus dem chirurgischen Department des Klinikums rechts der Isar in München aus dem Jahr 2020, wurde der HS-Omega-3 Index® (siehe Kapitel 1.3.1) von 37 chirurgischen PatientInnen analysiert. Diese Untersuchung zeigte, dass es bei 97% der PatientInnen einen Mangel an Omega-3-FS (HS-Omega-3 Index® <8%) gab. Davon hatten knapp 43% der PatientInnen einen stark erniedrigten HS-Omega-3 Index® (<5%). Um daraufhin mögliche Korrelationen des HS-Omega-3 Index® mit klinischen Parametern zu untersuchen, wurde diese Studie initiiert.

2.2 Relevanz

Im Jahr 2021 wurden in Deutschland 15.838.178 Operationen durchgeführt, dabei 2.466.765 Operationen am Verdauungstrakt [7]. In einer retrospektiven deskriptiven Analyse der Mortalität und Komplikationen nach viszeralchirurgischen Eingriffen in Deutschland, die 2019 im Deutschen Ärzteblatt veröffentlicht wurde, wurden zwischen 2009 und 2015 3.287.199 PatientInnen aus 1.392 Krankenhäusern eingeschlossen [8]. Die Prävalenz schwerwiegender Komplikationen (hier definiert als das Auftreten eines Myokardinfarktes, Pneumonie, Lungenarterienembolie, Sepsis, Peritonitis, Anastomoseninsuffizienz, gastrointestinale Blutung oder/ und eine mechanische Beatmung >24h) bei Pankreasoperationen beläuft sich auf 27.7%, bei Leberoperationen auf 24.3%, bei Ösophagusoperationen auf 37.8% und bei Magenoperationen auf 36.7% [8]. Das bedeutet, dass bei komplizierten abdominalen Eingriffen etwa ein Drittel der PatientInnen eine schwere Komplikation erleidet, welche mit einem längeren Krankenhausaufenthalt verbunden ist. Die Krankenhaussterblichkeit lag in derselben Kohorte durchschnittlich bei 1.9%. 90.6% der beobachteten Todesfälle waren auf kolorektale oder komplex chirurgische Eingriffe zurückzuführen.

Diese Zahlen demonstrieren den deutlichen Bedarf, sowohl im prä-, peri- als auch im postoperativen Management Fortschritte zu erzielen, um die Mortalitäts- und Morbiditätsraten zu reduzieren. Infolgedessen erlangt auch die Optimierung des Gesundheitszustands der PatientInnen und die Identifikation jener Personen, die einem erhöhten Risiko für postoperative Komplikationen ausgesetzt sind, eine entscheidende Bedeutung. Negative Auswirkungen auf postoperative Ergebnisse können hierbei bekannte anamnestische Risikofaktoren wie eine Adipositas und damit einhergehende verzögerte Wundheilung, ein aktiver Raucherstatus, Vorerkrankungen, präoperative Mangelernährung und viele mehr sein.

Der HS-Omega-3 Index® ist ein beeinflussbarer Wert. Bisherige Daten weisen darauf hin, dass eine Optimierung des HS-Omega-3 Index® die postoperative Mortalität und Morbidität senken könnte.

2.3 Omega-3-Fettsäuren

Omega-3-FS sind eine heterogene Gruppe von FS mit einer Doppelbindung zwischen dem dritten und vierten Kohlenstoffatom ausgehend vom Methylende (auch als Omega (ω)-Ende oder n-Ende bezeichnet) der FS-Kohlenstoffkette [9].

Die FS werden allgemein nach unterschiedlichen biochemischen sowie funktionellen Kriterien unterschieden. So unterscheidet man zum einen zwischen gesättigten, ungesättigten und mehrfach ungesättigten FS. Zum anderen unterteilt man sie anhand der Kohlenstoffatom(C)-Kettenlänge in kurzstreckige (1-6C), mittelstreckige (8-14C), langstreckige (14-18C) und sehr langstreckige ($C > 20$) FS. Unterschieden werden darüber hinaus nicht-essenzielle von essenziellen FS, welche vom Körper nicht oder in nicht ausreichender Menge gebildet werden können und somit mit der Nahrung aufgenommen werden müssen [10].

FS sind Energiequellen, Membranbestandteile und sind biologisch aktiv. Sie haben Anteil an der Regulierung von Membranstruktur und -funktion sowie intrazellulären Signalwegen, der Aktivität von Transkriptionsfaktoren und Genexpression sowie der Regulierung der Produktion bioaktiver Lipidmediatoren. So beeinflussen FS sowohl die Gesundheit als auch das Krankheitsrisiko [11]. Bestimmte FS werden als Bestandteil der Ernährung zu den Immunnutrients gezählt [12]. Immunonutrition bezeichnet medizinisch angewandte Ernährungsbestandteile, welche modulierend auf das Immunsystem und Entzündungsreaktionen wirken können [13] (siehe Kapitel 1.3.2).

Mehrfach ungesättigte Omega-3-FS, darunter EPA ($C_{20:5\omega3}$) und DHA ($C_{22:6\omega3}$) [14], gehören zu den essenziellen FS, da der Mensch diese FS nicht bzw. in nicht ausreichender Menge, selbst synthetisieren kann [14], [15]. Durch die stetige Neubildung von Körperzellen, welche Omega-3-FS-haltig sind (z.B. Nervengewebe ist reich an DHA), ist der Mensch auf eine lebenslange Zufuhr angewiesen [15].

Der Omega-3 Index kann durch Einnahme von DHA und EPA, nicht jedoch von Alpha-Lienol säure (ALA), erhöht werden. ALA kann nicht in DHA, und nur in sehr geringen Mengen in EPA umgewandelt werden [16]. Die Omega-3-FS DHA und EPA kommen in größeren Mengen natürlicherweise in fettreichem Fisch (Hering, Lachs) sowie in Algen vor [17]. Die European Food Safety Society (EFSA) empfiehlt eine tägliche Zufuhr von 2-4 g DHA und EPA, damit die Blutdruck- und Triglycerid-senkenden Wirkungen der Omega-3-FS ihre Wirkung zeigen und eine Menge von 250-500 mg/ Tag um die, durch koronare Herzkrankheiten bedingten Todesfälle, vorzubeugen und den Gesundheitszustand aufrecht zu erhalten [18]. Die Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) empfiehlt eine wöchentliche Fischzufuhr von 1-2 Mahlzeiten bzw. 150-200 g [19]. Zu beachten ist, dass der Gehalt an DHA und EPA in Fischen von der

Fischart und der Fangzeit des Fisches abhängig ist [20]. Bei der deutschen Bevölkerung liegt der Verzehr von Fisch und Krustentieren durchschnittlich unterhalb der empfohlenen Menge. Männer verzehren wöchentlich 105 g Fisch, Frauen 91 g und 16% der deutschen Bevölkerung isst keinen Fisch [19]. Nicht-tierische Omega-3-FS-Quellen stellen Nüsse, Kerne und pflanzliche Öle dar. Diese enthalten jedoch zum Großteil die Omega-3-FS ALA [21]. Durch die nur geringe Umwandlung von ALA zu EPA und DHA sollte deren Aufnahme durch den Verzehr von Fisch oder Meeresalgen jedoch trotzdem gewährleistet sein. In Tabelle 1 ist der Omega-3-FS-Gehalt von verschiedenen Lebensmitteln aufgelistet. Außerdem ist die zu verzehrende Menge der Lebensmittel berechnet, um die, durch die EFSA empfohlenen 500 mg/d respektive 2 g/d zu erreichen.

Tabelle 1 Omega-3-FS-Gehalt verschiedener Lebensmittel und berechnete benötigte Menge der täglichen Zufuhr, um Tages-Zielwerte zu erreichen [18], [20], [21]

Lebensmittel	Omega-3-FS-Gehalt pro 100 g (g)	Benötigte Menge für 500 mg/d Omega-3 FS (g)	Benötigte Menge für 2 g/d Omega-3 FS (g)
Vorwiegend DHA und EPA			
Lachs	1.0-2.4	20.8-50	83.3-200
Hering	1.3-3.1	16.1-38.4	64.5-153.8
Vorwiegend ALA			
Leinsamen	21.6	2.3	9.2
Walnüsse	9.2	5.4	21.7
Sojabohnen	0.58	86.2	344.8
FS: Fettsäure; DHA: Docosahexaensäure; EPA: Eicosapentaensäure ; ALA: Alpha-linolenol säure			

Ist die Aufnahme von Omega-3-FS bzw. DHA und EPA über die Nahrung nicht ausreichend, kann es zu einem Omega-3-FS Mangel kommen. Bei der Messung des Omega-3-Index von 23.615 Personen aus Europa wurden bei 76.15% der Personen ein Mangel von Omega-3-FS festgestellt (Omega-3 Index <8%) [22]. Mit einem noch niedrigeren durchschnittlichen Omega-3-Index hatte die deutsche Bevölkerung einen deutlichen Mangel an Omega-3-FS (Omega-3 Index 4-6%) [23]. Dieser Mangel kann zu zahlreichen Gesundheitsproblemen beitragen. Um dies zu vermeiden, kann durch eine Optimierung des Omega-3 Index vorgebeugt werden. Dies kann über eine Nahrungsmodifikation oder einer Omega-3-FS-Substitution über Fischöl- oder Algenölkapseln geschehen. Die EFSA wertet eine zusätzliche Einnahme von Omega-3-FS bis 5 g/d als unbedenklich für die Allgemeinbevölkerung [18].

Ein Anstieg der Omega-3-FS Menge im Blut unterliegt jedoch hoher individueller Variabilität und ist abhängig von multiplen Faktoren. Beispielsweise hängt ein schnellerer Anstieg des Omega-3 Index mit geringem Körpergewicht und geringem Ausgangswert des Omega-3 Index

zusammen. Die Bioverfügbarkeit von Omega-3-FS ist unter anderem abhängig von der chemischen Darreichungsform, wobei die Darreichungsform in Triglyceriden bevorzugt wird. Zudem empfiehlt es sich die Omega-3-FS mit fettreichen Speisen zu sich zu nehmen [24]. Die parenterale Aufnahme lässt den Omega-3 Index schneller steigen als eine enterale Aufnahme. Jedoch sinkt nach Absetzen der parenteralen Zufuhr der Wert auch schneller wieder auf den Wert vor der Substitution [10].

Eine weitere Rolle spielt die Aufnahme von Omega-6-FS. Diese haben Einfluss auf die Aufnahme von Omega-3-FS. Studien haben gezeigt, dass eine reduzierte Aufnahme von Omega-6-FS den Omega-3-FS-Spiegel erhöht, und die erhöhte Aufnahme von Omega-3-FS zu einem geringeren Omega-6-FS-Spiegel führt [10]. Dadurch führt eine vermehrte Omega-3-FS Einnahme zu einer reduzierten, Omega-6-FS abhängigen, Eicosanoidproduktion und somit zu einer antientzündlichen Wirkung [25].

Diese Punkte machen deutlich, dass sich eine einheitliche Empfehlung zur täglichen Omega-3-FS-Aufnahme schwierig gestaltet, bzw. nicht auf jede Person die gleichen Auswirkungen hat. Dadurch kann eine Kontrolle des individuellen Omega-3 Index sinnvoll sein, um eine individuelle Nahrungsmodifikation oder Substitution einzuleiten.

2.3.1 Der HS-Omega-3 Index®

Bei der Messung eines Omega-3 Index in verschiedenen Laboren mit unterschiedlichen Verfahren, erhält man deutlich voneinander abweichende Ergebnisse, die bis zu einem Faktor von 3,5 variieren können, sodass Prof. Dr. W. S Harris und Prof. Dr. C. von Schacky den HS-Omega-3 Index® entwickelt und so den Omega-3 Index standardisiert haben [26]. Dieser stellt den prozentualen Anteil von DHA und EPA an den Gesamtfettsäuren innerhalb der Erythrozyten Membran dar [1] und hat die bei weitem größte wissenschaftliche Datenbasis aller Messverfahren [22].

Der HS-Omega-3 Index® spiegelt die Omega-3 Aufnahme der letzten 80-120 Tage wider (Lebensdauer von Erythrozyten), da die Fettsäureanalytik die Erythrozyten Membran nutzt. Der Gehalt innerhalb der Erythrozyten ist übertragbar auf die Einlagerung der FS in anderen Geweben wie Darm, Niere, Myokard, Gehirn, Nervensystem, Retina und Leber [10]. Im Gegensatz dazu können andere Omega-3 Index Messmethoden, bei denen dieser regelmäßig aus beispielsweise dem Blutplasma bestimmt wird, nur eine kurzfristige Aussage über die Omega-3 Aufnahme treffen, da dieser je nach Ernährung und Fastenintervallen schwankt. In der Vergangenheit wurden in Studien oft verschiedene Messmethoden verwendet, weswegen deren Ergebnisse nicht standardisiert betrachtet und verglichen werden können.

Neben der täglichen Zufuhr von Omega-3-FS wurden bereits einige weitere Faktoren identifiziert, welche eine Rolle für den Omega-3 Index spielen. So haben Diabetiker und Personen mit erhöhtem BMI im Durchschnitt einen niedrigeren Omega-3 Index, während Frauen einen höheren Omega-3 Index aufweisen (Frauen in den USA haben einen signifikant höheren Omega-3 Index als Männer [27]). Außerdem haben ältere Menschen im Durchschnitt einen höheren Omega-3 Index, was durch einen vermehrten Fischkonsum der älteren Bevölkerung erklärt werden könnte [20]. Weitere Faktoren sind Raucherstatus, Alkoholkonsum, sozialer Status und körperliche Aktivität [28]. Die Schwankungsbreite, in der sich der HS-Omega-3 Index® bei Menschen bewegt sind 2-20%. Es konnten bisher keine Werte darunter oder darüber festgestellt werden [22]. Ein HS-Omega-3 Index® von $\geq 16\%$ sollte vermieden werden, da in vereinzelt Studien 0.1% mehr Blutungsneigung in der Omega-3-Gruppe vs. der Placebogruppe aufgetreten waren [22].

Eine wirksame Dosis für eine Substitution von Omega-3-FS zu definieren, ist aufgrund der interindividuellen Variabilität und Bioverfügbarkeit schwierig. Daher erscheint eine individuelle Dosierung sinnvoll. Prof. Dr. C. von Schacky empfiehlt deswegen eine Dosierung von EPA und DHA zu wählen, durch die der Zielbereich des HS-Omega-3 Index® von 8-11% erreicht wird [22].

2.3.2 Bedeutung von Omega-3-FS für die Immunfunktion

Immunsystem

Omega-3-FS haben nachweislich entzündungshemmende Eigenschaften [9], sowie eine immunmodulatorische Aufgabe auf Immunzellen [29]. ALA, DHA und EPA haben eine hemmende Wirkung auf die Aktivierung von Immunzellen sowohl des angeborenen als auch des adaptiven Zweigs [29]. Dazu gehören eine Verringerung der adhäsiven Wechselwirkungen zwischen Leukozyten und Endothelzellen [30] und eine Förderung der Phagozytose durch Makrophagen und Neutrophile Granulozyten [29]. Die entzündungshemmende Wirkung üben sie hierbei über die Verringerung der Produktion von Eicosanoiden, Zytokinen und Adhäsionsmolekülen aus. Abstammend von den Omega-3-FS kommt es zu einer vermehrten SPM-Produktion [30], wodurch die entzündungshemmende und -auflösende Wirkung von Omega-3 FS resultiert [9].

Eine weitere schützende Wirkung von Omega-3-FS ist die Hemmung verschiedener Transkriptionsfaktoren, unter anderem des Nuklear factor kappa B (NFkB), welcher die Expression von proinflammatorischen Genen fördert [25], [31]. Im Vergleich zu Omega-6-FS, bspw. Arachidonsäure (AA), werden aus Omega-3-FS weniger Eicosanoide mit entzündlichen

Eigenschaften gebildet. Darüber hinaus vermindern Omega-3-FS konkurrierend die AA-vermittelte entzündliche Eicosanoid-Synthese [32].

Eine Interventionsstudie mit 35 Teilnehmenden (50-85 Jahre) mit chronischer low-grade Inflammation ohne autoimmune Prozesse (z.B. chronische venöse Bein-Ulzerationen) zeigte bei der Interventionsgruppe, welche einmal täglich 1,5g EPA und 1g DHA einnahm, einen erhöhten Omega-3 Index und eine signifikante Reduktion der proinflammatorischen Zytokine Interleukin (IL)-6, IL-1b und Tumor-Nekrose-Faktor- α (TNF α) nach 4 Wochen, sowie eine weitere Reduktion nach 8 Wochen Supplementierung [25]. Auch in weiteren Studien konnte eine Reduktion von Entzündungsparametern wie das C-reaktive Protein (CRP), IL-6 [33] und der Leukozyten-Zahl [34], sowie von pro-inflammatorischen Zytokinen wie IL-1 β , IL-8 und Monozyten-Chemoattractant-Protein-1 [26] nachgewiesen werden.

Inflammaging

Inflammaging bezeichnet physisches Altern in Zusammenhang bzw. als Folge einer chronisch systemischen Entzündung im Alter. Inflammaging ist typisiert als erhöhte Level von zirkulierenden Entzündungsmediatoren wie IL-6, TNF- α und IL1-b. Erhöhte Entzündungswerte im Blut über einen längeren Zeitraum können zu einer Schwächung der Blut-Hirn-Schranke führen, wodurch Entzündungsmediatoren in das Gehirn eindringen und eine Neuroinflammation verursachen können. Damit verbunden sind einige psychopathologische Befunde wie Depression und Alzheimer-Krankheit, aber auch altersbedingte kognitive Beeinträchtigungen ohne Alzheimer-Krankheit [25]. In einer Metaanalyse aus dem Jahr 2018, welche Personen mittleren bis hohen Alters mit chronischen low-grade Entzündungen betrachtete, zeigt sich eine signifikante Reduktion von CRP und IL-6 nach einer Supplementierung von Omega-3-FS. Die Senkung von IL-6 ist direkt proportional zu Dauer der Einnahme von Omega-3-FS. Durch eine Reduktion von Spiegeln zirkulierender proinflammatorischer Zytokine im Blut durch Omega-3-FS, könnte die Einnahme von EPA und DHA eine wirksame, risikoarme und präventive Ernährungsmaßnahme sein, um die schädlichen Auswirkungen von Inflammaging zu reduzieren [25], [33].

2.3.3 Bedeutung von Omega-3-FS in der Chirurgie

Postoperativer Verlauf hinsichtlich der Immunantwort

Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2018 (16 randomisierte kontrollierte Studien (RCTs), 1008 PatientInnen) zeigte, dass eine frühzeitige Intervention mit einer Omega-3-FS-Präparaten bei PatientInnen mit gastrointestinalem Krebsleiden nicht nur die postoperative Immundefunktion verbesserte und die Entzündungsreaktion verringerte, sondern auch die postoperative Heilung verbesserte. Das zelluläre Immunsystem (die Anteile von CD3+/-, CD4+-tragenden Zellen und

das CD4+/CD8+-Verhältnis waren in der Omega-3-Gruppe signifikant höher) sowie das humorale Immunsystem (die Werte von IgA, IgM und IgG waren in der Omega-3-Gruppe deutlich höher) profitierten von einer Omega-3-FS-Substitution. Zudem konnte eine höhere Anzahl der Lymphozyten in der Omega-3-Gruppe aufgezeigt werden. Postoperativ konnten deutlich niedrigere Werte von IL-6, TNF α und CRP in der Omega-3-Gruppe gemessen werden. Zudem war die Rate der postoperativen infektiösen Komplikationen in der Omega-3-Gruppe deutlich niedriger [35]. Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2022 (13 RCTs, 950 PatientInnen) konnte die Reduktion der Entzündungsmarker CRP, IL-6 und Leukozyten bei viszeralchirurgischen PatientInnen, die präoperativ mit einer Omega-3-Substitution begonnen hatten, bestätigen. Es wurde jedoch kein Einfluss auf die postoperative Entzündungsreaktion beobachtet [34]. Diese positive Auswirkung von Omega-3-FS auf die humorale und zelluläre Immunantwort sowie die Entzündungsparameter konnte in weiteren Studien bestätigt werden. So zeigte sich beispielsweise in einer Metaanalyse aus dem Jahr 2017 (9 RCTs, 623 PatientInnen der kolorektalen Tumorchirurgie) durch eine Supplementierung von Omega-3-FS signifikant höhere Spiegel von IgG, IgM und IgA, sowie signifikant höhere Werte für CD3+ und CD4+ Zellen. Außerdem ein erhöhtes CD4+/CD8+-Verhältnis, sowie niedrigere Werte für CD8+ tragende Zellen [12], [36]. Diese Ergebnisse unterstreichen den positiven Effekt einer Omega-3 Substitution auf das Immunsystem durch eine abgeschwächte Entzündungsreaktion [36].

Postoperativer Verlauf hinsichtlich klinischer Merkmale

Die Auswirkungen einer verbesserten Immunantwort und einer verringerten Entzündungsreaktion nach Operationen können postoperativ zu einer reduzierten Rate an postoperativen Komplikationen führen. Der protektive Effekt eines hohen Omega-3 Index im Zusammenhang mit chirurgischen Eingriffen wurde in einer Metaanalyse (19 RCTs) mit 4335 herzchirurgischen PatientInnen aufgezeigt. In den Omega-3-FS-Interventionsgruppen konnte eine verkürzte postoperative Krankenhausverweildauer, sowie verringertes Auftreten von postoperativem Vorhofflimmern beobachtet werden [37]. Bei PatientInnen nach einer Leberoperation konnte nach der Einnahme von Omega-3-FS eine Verringerung der Infektionsrate festgestellt werden [38].

Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2015 (27 RCTs, 620 Teilnehmende) über PatientInnen, welche wegen eines gastrointestinalen Tumors operiert wurden, vergleicht eine postoperative Immunonutrition (in diesem Fall Arginin, Glutamin, Omega-3-FS und Nukleotide) mit normaler enteraler Ernährung. Die Inzidenz postoperativer infektiöser und nicht-infektiöser Komplikationen sowie die Dauer des postoperativen Krankenhausaufenthaltes fallen in der Gruppe mit Immunonutrition geringer aus [39]. Übereinstimmendes zeigt eine Metaanalyse aus dem Jahr 2019 (16 Studien, 1387 PatientInnen) auf, welche die Einnahme von Immunonutrition (in diesem Fall Arginin, Omega-3-FS und Nukleotide) mindestens fünf Tage vor einer gastrointestinalen Krebsoperation positiv mit geringeren infektiösen Komplikationen nach der Operation korrelieren konnte. Außerdem resultierte eine kürzere

Krankenhausverweildauer, welche vermutlich mit der geringeren Komplikationsrate einhergeht. Schlussfolgernd könnte auch kostentechnisch eine Immunnutrition vor einer solchen Operation Sinn machen, um die Dauer des Aufenthaltes zu verkürzen [40].

Ähnliches konnte eine prospektive Studie mit 186 Morbus Crohn PatientInnen, welche eine Darmresektion erhielten, zeigen. Bei der Hälfte der PatientInnen, welche eine Omega-3-FS-Substitution nach der Operation erhielten, konnte eine Verringerung der postoperativen Entzündungsreaktion beobachtet werden. Dies führte zu einer Verringerung der postoperativen Komplikationen und einer schnelleren Genesung [41].

Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2022 (20 Studien, 1613 PatientInnen mit kolorektalem Karzinom) konnte anhand der Indikatoren wie Gesamtprotein, Präalbumin und Albumin einen nachweislichen Effekt einer Omega-3-FS Substitution auf den Ernährungsstatus zeigen. Dies zeigt, dass Omega-3-FS das Potenzial haben, im postoperativen Verlauf bei Personen mit kolorektalen Karzinomen den Ernährungszustand verbessern und die inflammatorische Begleitreaktion vermindern zu können [12].

Im Gebiet der Chirurgie gibt es bisher jedoch noch keine Beobachtungsstudien, welche sich epidemiologisch mit dem Omega-3 Index befassen und einen Ausgangswert der PatientInnen bestimmt, der dann auf die postoperativen Parameter Bezug nimmt. Diese Arbeit soll diese Lücke füllen.

2.3.4 Weitere Bedeutung von Omega-3 FS in der Medizin

In den letzten Jahren wurde bereits in einer Vielzahl von medizinischen Fachgebieten die Wirkung von Omega-3-FS untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass sich ein hoher Omega-3 Index positiv auf das Immunsystem, die Gehirnfunktion, das Herz-Kreislauf-System und die körperliche Leistungsfähigkeit auswirkt [42].

Onkologie

Da chronische Entzündungen nachweislich das Auftreten von bspw. Darmkrebs bei Menschen fördern, wurde untersucht, ob Omega-3-FS aufgrund ihrer starken entzündungshemmenden Eigenschaften vor Darmkrebs schützen können [32]. Entgegen dieser Annahme zeigte sich jedoch kein Nutzen von Omega-3-FS zur primären Prävention von kolorektalen Karzinomen. Bezüglich kolorektalen Karzinomen konnten Belege für einen klinischen Nutzen von Omega-3-FS für die Behandlung aufgezeigt werden (verbesserte Effizienz und Tolerierbarkeit von Chemotherapeutika für kolorektale Karzinome), jedoch nicht zur primären Prävention im Gegensatz zur früheren Annahme [14], [43], [44].

Durch Omega-3-FS konnte *in vitro* eine Induktion der zytotoxischen Reaktion und Apoptose in Tumorzellen bei kolorektalen Karzinomen nachgewiesen werden [45]. Zudem konnte *in vitro*

gezeigt werden, dass Omega-6-FS das metastatische Potenzial von Magenkarzinomzellen verstärken, wohingegen Omega-3-FS das metastatische Potenzial von Magenkarzinomzellen hemmen [46].

Neurologie

Klinische Studien konnten zeigen, dass eine Omega-3-FS-Supplementierung positive klinische Auswirkungen bei PatientInnen mit einer Major Depression auf den depressiven Zustand hat. Auch bei PatientInnen mit bipolarer Störung konnte ihre Wirksamkeit nachgewiesen werden [15], [47]. Eine Omega-3-FS-Supplementierung konnte darüber hinaus bei gesunden jungen Erwachsenen Angstzustände verringern [48].

In verschiedenen Studien konnten mittlerweile signifikante Zusammenhänge zwischen niedrigen DHA-Spiegeln bzw. niedrigem Omega-3 Index und geringerem Gesamthirnvolumen [49], Hippocampusvolumen [50], [51], Volumen des entorhinalen Kortex und der gesamten weißen Substanz [52] assoziiert werden. Des Weiteren konnten bei der Durchführung verschiedener kognitiver Testungen Zusammenhänge eines hohen Omega-3 Index bzw. hohen DHA-Werten mit besseren Ergebnissen in Tests des visuellen Gedächtnisses, in der exekutiven Funktion und in Tests des abstrakten Denkens [49], [51], sowie mit einer besseren Leistung bei Tests zur Gedächtnisleistung und Verarbeitungsgeschwindigkeit [52] beobachtet werden. Epidemiologische Daten zeigen, dass EPA und DHA in Zusammenhang mit höheren Hirnfunktionen (exekutive Funktion, Aspekte des Erinnerungsvermögens, Reaktionszeit) stehen [22]. Eine Interventionsstudie zeigt eine verbesserte kognitive Leistung nach einer 30-tägigen EPA-Supplementierung im Vergleich zur Zeit vor der Supplementierung [53]. Es wurde ein deutlicher Zusammenhang zwischen niedrigen Omega-3-FS-Spiegeln und kognitiven Beeinträchtigungen bei älteren Menschen festgestellt [54]. Ein höherer Omega-3 Index könnte protektiv gegen eine ausgeprägtere Hirnatrophie im Rahmen des Alterungsprozesses und einer Demenzentwicklung sein [50], [55]. Insbesondere ältere gesunde Erwachsene mit einer geringen gewohnheitsmäßigen Aufnahme von Omega-3-FS profitieren am meisten von deren Verzehr und zeigen eine Verbesserung des altersbedingten kognitiven Abbaus [56]. Durch die Zusammenhänge eines höheren Omega-3 Index und einer besseren Gehirnstruktur sowie kognitiven Funktion haben Omega-3-FS einen potenziellen klinischen Nutzen bei der Prävention und Behandlung von Psychopathologien [56]. Auch in Tiermodellen haben sich EPA und DHA als neuroprotektiv erwiesen [57]. In einer Studie mit Mausmodell konnte gezeigt werden, dass die Supplementierung von EPA nach Rückenmarkstraumata neuroprotektiv wirkt. Die intravenöse Verabreichung von EPA 30 Minuten nach einer Rückenmarkskompression konnte zu einer geringeren axonalen Schädigung und einer erhöhten Überlebensrate von Neuronen und Oligodendrozyten beitragen [58].

Kardiologie und Angiologie

Es konnte gezeigt werden, dass der HS-Omega-3 Index® invers mit dem KHK-Sterberisiko assoziiert ist [1]. Ein guter HS-Omega-3 Index® >8% ist mit einem geringeren Risiko verbunden, an einem plötzlichen Herztod zu sterben und gilt als kardioprotektiv. Große Interventionsstudien haben gezeigt, dass eine erhöhte Omega-3-FS Aufnahme präventiv gegen einen plötzlichen Herztod wirkt [1], [28]. Vorgeschlagene Risikozonen des HS-Omega-3 Index® sind: <4% Hochrisiko, 4-8% intermediäres Risiko und >8% geringeres Risiko für koronare Herzerkrankungen, Mortalität und für einen plötzlichen Herztod [59]. Als metrischer Parameter beschreibt er jedoch ein fließendes Risiko.

Einige Surrogatparameter des kardiovaskulären Risikos konnten mit einer Erhöhung des Omega-3 Index in Verbindung gebracht werden: Die Herzfrequenz, der Blutdruck, die Thrombozyten Reaktivität und die Triglyceride wurden gesenkt, die Herzfrequenzvariabilität wurde erhöht [26]. Dieselbe Interventionsstudie konnte ein verlangsamtes Fortschreiten und eine geförderte Rückbildung von Koronarläsionen bei einer Erhöhung des Omega-3 Index aufzeigen [26]. Zudem konnte ein höherer Omega-3 Index mit statistisch signifikanten und klinisch relevanten niedrigeren systolischen und diastolischen Blutdruckwerten bei jungen und gesunden normotensiven Personen in Verbindung gebracht werden [60].

Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2022 (310.955 Personen) zeigt, dass eine höhere Konzentration von Omega-3-FS mit einem deutlich geringeren Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen, KHK und einer geringeren Gesamtmortalität verbunden ist [61]. Auch epidemiologische Studien zeigen ein geringeres Risiko für einen plötzlichen Herztod, für letale und nicht letal verlaufenden Herzinfarkte und für die Gesamtmortalität bei höherem Omega-3 Index [26]. Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2018 konnte die lipidsenkende, blutdrucksenkende, antiarrhythmische und entzündungshemmende Wirkung von EPA- und DHA-Ergänzungspräparaten bestätigen [62]. Nach den aktuellen Kriterien der American Heart Association (AHA) stellt ein erniedrigter HS-Omega-3 Index® einen kardiovaskulären Risikofaktor dar [26]. Es werden Omega-3-FS als Sekundärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen respektive zur kardiovaskulären Prävention empfohlen [22]. Außerdem gibt es bereits eine Leitlinie der European Society of Cardiology und der European Atherosclerosis Society (ESC/EAS), in welcher Omega-3-FS als zusätzliche Medikation zur Behandlung von Dyslipidämien bei herzvorerkrankten PatientInnen in Betracht gezogen werden sollte [63].

PatientInnen mit einer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) weisen einen deutlich geringeren Omega-3-FS Spiegel auf als der Durchschnitt der gesunden Bevölkerung Deutschlands [64]. Sowohl bei Personen mit HFrEF als auch bei akutem Myokardinfarkt verringert eine Omega-3-FS-Supplementierung das kardiale Remodeling und vermindert eine Myokardfibrose. Zudem verbessern sie dosisabhängig die systolische und diastolische Funktion der Herzkammern bei HFrEF PatientInnen [65], [66]. Die Anzahl von Krankenhauseinweisungen

bedingt durch eine dekompenzierte Herzinsuffizienz war in einer Metaanalyse aus dem Jahr 2021 (12 RCTs, 81.364 Personen) in der Omega-3 Interventionsgruppe signifikant niedriger als in der Placebogruppe [67].

Schwangerschaft und Stillzeit

Es konnte ein Zusammenhang zwischen einem geringen Omega-3-FS-Index und Frühgeburtslichkeit aufgezeigt werden [68], [69]. Studien konnten zeigen, dass eine tägliche Zufuhr von 200 mg DHA die Wahrscheinlichkeit einer Frühgeburt verringern kann. Es bestehen Hinweise über positive Effekte der Omega-3-FS über die langfristige Neuroentwicklung und auch körperliche Entwicklung von Kindern, entsprechende Studien müssen diese Aspekte jedoch genauer untersuchen [70]. FS sind plazentagängig, sodass das Ungeborene eine ausreichende FS-Zufuhr für dessen Entwicklung erhält. Jedoch erhöht sich dadurch das Risiko für die Schwangere, einen Mangel an Omega-3-FS zu entwickeln. Ebenso sinkt der Omega-3 Index mit der Wochenanzahl der Stillzeit [71]. Diese Faktoren könnten unter anderem zu der Entwicklung einer Wochenbettdepression beitragen [22].

Bewegungsapparat

Ansatzpunkte für die anabole Wirkung [72] von Omega-3-FS sind die Reduktion proinflammatorischer Zytokine und der Myosteatose über ein verändertes Profil von Adipokinen und Transkriptionsfaktoren, zudem die Verbesserung der Insulinsensitivität [73], die Stimulation der Muskelprotein-Biosynthese, sowie die Modulation der mitochondrialen Funktion und der kontraktile Eigenschaften der Muskelfasern [74]. Dadurch können Omega-3-FS-Präparate die Muskelkraft und -funktion verbessern. Eine längerfristige Hochdosis-Supplementierung (3 g/d) von Omega-3-FS zeigte einen positiven Effekt auf die muskuläre Leistung, Muskelkraft und Muskelmasse [75]. Nach etwa zwei Monaten sind positive Effekte einer Omega-3-FS-Supplementierung zu verzeichnen, wobei höhere Dosierungen zu Beginn zu besseren Ergebnissen führen [76]. Hinweise über die Wirkung von EPA und DHA auf eine verbesserte Ausdauer und Erholung nach dem Sport wurden bei Amateursportlern im Vergleich zu Leistungssportlern verstärkt beobachtet, möglicherweise aufgrund des höheren Stoffwechsels von Leistungssportlern [76]. Zudem konnte gezeigt werden, dass die Einnahme von Omega-3-FS eine leichte Form von „exercised-induced muscle damage“ (Muskelkater) erfolgreich lindert [77].

Interventionsstudien an übergewichtigen ProbandInnen konnten eine signifikant ausgeprägtere Abnahme von Körpergewicht, Körperfettanteil, Taillenumfang und Bauchfettdicke in der Interventionsgruppe (Omega-3-FS vs. Placebo) aufzeigen, trotz des anderweitig gleichen Diät- und Bewegungsplans zur Gewichtsreduktion [78], [79]. Darüber hinaus verbesserte die Omega-3-FS-Supplementierung die maximale Sauerstoffaufnahme (VO₂max) im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant [78].

Die Krankheitsbilder Sarkopenie und (Tumor-)Kachexie sind in Bezug auf den postoperativen Verlauf viszeralchirurgischer PatientInnen relevante Faktoren und werden im folgenden Kapitel weiter erläutert. Bei ProbandInnen >65 Jahre konnte in einer randomisiert kontrollierten Studie gezeigt werden, dass eine Nahrungsergänzung mit Omega-3-FS-haltigen Präparaten die Muskelproteinbiosynthese anregt [80] und somit vorbeugend gegen einen Muskelschwund wirkt [81]. Dadurch kann die Nahrungsergänzung mit Omega-3-FS zur Vorbeugung und Behandlung einer Sarkopenie in Betracht gezogen werden [72], [80]. Eine positive Wirkung von Omega-3-FS zur Behandlung einer Sarkopenie konnte zudem bereits in einer Metaanalyse aus dem Jahr 2023 aufgezeigt werden. Es wurde festgestellt, dass eine hochdosierte Supplementierung mit Omega-3-FS bei PatientInnen mit Sarkopenie oder einem hohen Sarkopenie-Risiko signifikante positive Auswirkungen auf die Muskelkraft der oberen Extremitäten und die körperliche Funktion der unteren Extremitäten hatte [81]. Weitere Ergebnisse zeigen, dass Omega-3-FS die Muskelproteinsynthese erhöhen und die anabolen Reaktionen auf körperliche Betätigung bei älteren Erwachsenen verbessern [74]. Außerdem konnte nachgewiesen werden, dass Omega-3-FS einen potenziell positiven Effekt auf die Verhinderung der Entstehung einer (Tumor-) Kachexie haben [14].

2.4 Krankheitsbilder der Körperkomposition

2.4.1 Unterscheidungen von Krankheitsbildern mit reduzierter Muskelmasse – Malnutrition, Sarkopenie und Kachexie

Im Folgenden werden die Krankheitsbilder der Malnutrition, der Sarkopenie und der Kachexie erläutert. Das Potenzial für Fehldiagnosen in diesem Bereich ist groß, da diese Krankheitsbilder bestimmte Merkmale gemeinsam haben und sich in einigen Kriterien überschneiden. Ihre Pathophysiologie, Ätiologie und Prognose weichen jedoch stark voneinander ab, ebenso wie die diagnostischen und therapeutischen Ansätze [82].

Grundsätzlich sind diese Krankheitsbilder insbesondere unter viszeralchirurgischen PatientInnen von Wichtigkeit, da sie relevante Risikofaktoren für einen komplizierten postoperativen Verlauf darstellen. Hinzu kommt, dass viszeralchirurgische PatientInnen, je nach führender Hauptdiagnose, prädisponierender Faktoren für die Entwicklung einer Mangelernährung ausgeliefert sein können. Es konnte gezeigt werden, dass eine präoperative Mangelernährung bei PatientInnen mit gastrointestinaler Krebserkrankung, mit einem erhöhten Risiko für postoperative Komplikationen und einem verlängerten Krankenhausaufenthalt verbunden ist [83]. Gewichtsverlust, eingeschränkte körperliche Leistungsfähigkeit und systemische Entzündungen bei KrebspatientInnen stehen unabhängig voneinander in Zusammenhang mit einer ungünstigen Prognose, einer erhöhten Toxizität der Krebsbehandlung und einer verminderten Lebensqualität. Sie führen zu einer kontinuierlichen Verschlechterung des Gesamtzustands und des Wohlbefindens der PatientInnen [84]. Insbesondere bei KrebspatientInnen haben sowohl Malnutrition, Sarkopenie oder auch Kachexie negative Auswirkungen auf die klinischen Ergebnisse, wie z. B. einer längeren Krankenhausverweildauer, vermehrte Infektionen und Krankenhauswiederaufnahmen, sowie eine erhöhte postoperative Morbidität und Mortalität [82]. Deshalb besteht die Notwendigkeit, das Bewusstsein für diese Erkrankungen zu fördern und somit für die rechtzeitige Erkennung des Verlusts von Skelettmuskelmasse und -funktion, in vor allem Hochrisikogruppen, zu sorgen. Geeignete Strategien zur Vorbeugung und Behandlung von Sarkopenie, Kachexie und Malnutrition sollten in der gesamten Gesundheitsversorgung umgesetzt werden [82], [85]. Die Gestaltung der Therapie dieser Erkrankungen sollte multimodale interdisziplinäre Interventionen mit sowohl Ernährung, als auch körperlicher Betätigung umfassen [85].

Abbildung 1 stellt die Charakteristiken dieser drei Erkrankungen hinsichtlich der Entstehung und der unterschiedlichen Symptome bzw. Begleiterscheinungen gegenüber. Die verminderte Muskelmasse stellt den gemeinsamen Faktor dar.

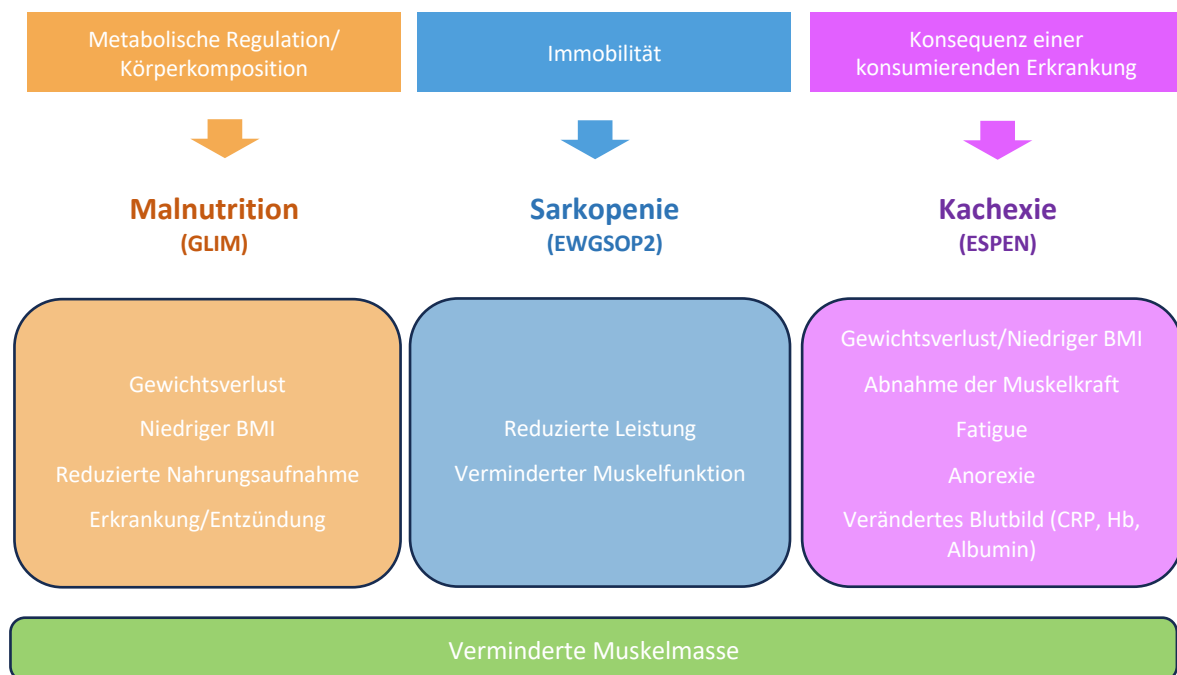


Abbildung 1 Verminderte Muskelmasse in den Definitionen von Malnutrition, Sarkopenie und Kachexie; frei übersetzt und adaptiert nach Sayer & Cruz-Jentoft, 2022 (Sayer & Cruz-Jentoft, 2022); ESPEN: European Society of Clinical Nutrition and Metabolism; EWGSOP: European Working Group on Sarcopenia in Older People; GLIM: Global Leadership Initiativ on Malnutrition; BMI= Body-mass-Index, CRP= C-reaktives Protein, Hb=Hämoglobin

2.4.1.1 Kachexie

2008 wurde durch eine Gruppe von Wissenschaftlern und Klinikern die folgende Definition von Kachexie erstellt: „Kachexie ist ein Syndrom mit komplexen Stoffwechselanomalien, das durch eine Grunderkrankung verursacht wird und durch den Verlust von Skelettmuskelmasse mit oder ohne Verlust von Fettmasse gekennzeichnet ist. Zu den klinischen Manifestationen der Kachexie gehören Gewichtsverlust bei Erwachsenen und Wachstumsstörungen bei Kindern. Anorexie, Entzündungen, Insulinresistenz und Muskelproteolyse werden häufig beobachtet. Kachexie ist ein Zustand, der sich von Hungern, altersbedingtem Verlust von Muskelmasse, Depression, Malabsorption und Hyperthyreose unterscheidet.“ (Übersetzt aus Evans W. et al. 2008 [86])

Zusammen mit der verringerten Skelettmuskelmasse ist der Gewichtsverlust ein weiteres wichtiges Merkmal und Symptom [82], [87]. Krankheiten, welche regelmäßig mit einer Kachexie einhergehen sind chronische Krankheiten wie Krebserkrankungen, chronische Herzinsuffizienz, chronisches Nierenversagen und Autoimmunerkrankungen [87]. Kachexie ist als eine Art von krankheitsbedingter Unterernährung anzusehen, jedoch sollte sie nicht als Endstadium einer Unterernährung angesehen werden [82]. Kachexie kann allein durch eine Nahrungsergänzung nicht verbessert werden, da Zytokine und z.B. vom Tumor stammende Substanzen relevante

ursächliche Faktoren darstellen [87]. Eine Tumorkachexie kann mit einer verminderten Wirkung von Chemotherapeutika, vermehrten Nebenwirkungen, Behandlungsunterbrechungen und sogar einer schlechteren Überlebensrate in Verbindung gebracht werden [87].

2.4.1.2 Malnutrition

Malnutrition ist eine Ernährungsstörung. Eines der Hauptmerkmale der Malnutrition ist der unfreiwillige Gewichtsverlust, der aus einer unzureichenden Aufnahme von Nährstoffen resultiert und zu einer veränderten Körperzusammensetzung führt. Dies hat wiederum eine Beeinträchtigung der körperlichen und geistigen Funktion zur Folge [82]. Malnutrition ist eine der Hauptrisikofaktoren für den Verlust der Skelettmuskulatur und für die Entwicklung einer Sarkopenie [85].

In den Jahren 2016-2018 wurden von der „Global Leadership Initiative of Malnutrition“ (GLIM) Diagnosekriterien für das Vorliegen einer Malnutrition erstellt. Cederholm et al. [88] fasst diese wie folgt zusammen: Die Diagnosekriterien für Malnutrition stellen 3 phänotypische und 2 ätiologische Kriterien dar. Jeweils ein Kriterium muss erfüllt sein, um ein erhöhtes Risiko für die Diagnose einer Malnutrition zu haben.

Die Phänotypischen Kriterien sind:

- ein ungewollter Gewichtsverlust von >5% in den letzten 6 Monaten bzw. >10% in mehr als den letzten 6 Monaten
- ein reduzierter BMI in kg/m^2 (<20 wenn <70 Jahren, oder <22 wenn >70 Jahren, Asiaten: <18.5 wenn <70 Jahren, oder <20 wenn >70 Jahren)
- eine reduzierte Muskelmasse (Sarkopenie bei skeletal muscle index (SMI) = Männer $\leq 52.4 \text{ cm}^2/\text{m}^2$; Frauen $\leq 38.5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$) [89]

Die ätiologischen Kriterien sind:

- eine reduzierte Nahrungsaufnahme <50% des Energiebedarfs >1 Woche, oder jegliche Reduktion für >2 Wochen oder jegliche gastrointestinale Erkrankung, welche sich nachteilig auf die Nahrungsaufnahme oder Absorption auswirkt
- eine akute krankheitsbedingte/verletzungsbedingte oder chronisch krankheitsbedingte Entzündung

2.4.1.3 Sarkopenie

Sarkopenie ist definiert als ein altersbedingter Verlust von Muskelmasse (=primäre Sarkopenie), oder auch als Folge chronischer oder maligner Krankheiten (=sekundäre

Sarkopenie). Diese Muskelerkrankung ist auf ungünstige Muskelveränderungen zurückzuführen und ist definiert durch niedrige Messwerte für drei Parameter, welche letztendlich zur Diagnosestellung einer Sarkopenie führen. Diese sind Muskelkraft, Muskelquantität/-qualität und körperliche Leistungsfähigkeit und dienen als Indikator für den Schweregrad [90]. Körperliche Inaktivität sowie eine Proteinmangelernährung tragen zu einer Sarkopenie bei [91]. Sarkopenie tritt häufig mit zunehmendem Alter auf und ist eine progressiv voranschreitende Erkrankung [92]. Bei einer chronischen Grunderkrankung kann sie auch schon in jüngeren Jahren vorkommen. So ist die Sarkopenie zum Beispiel bei PatientInnen mit chronischen Herzerkrankungen wie einer Herzinsuffizienz weit verbreitet und steht in einem bidirektionalen Zusammenhang mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen [93].

Pathophysiologische Prozesse, die mit einer Sarkopenie einher gehen, sind Denervierung, mitochondriale Dysfunktion sowie entzündliche und hormonelle Veränderungen im Muskelgewebe. Diese Veränderungen können zu negativen gesundheitlichen Folgen wie vermehrten Stürzen, Funktionseinbußen, Gebrechlichkeit und erhöhte Mortalität führen [94].

Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2019 (70 Studien, 21.875 Teilnehmende) untersuchte die Auswirkungen einer Sarkopenie auf kurz- und langfristige Ergebnisse von Personen nach abdominalen Operationen. Die Analyse zeigte relevante Korrelationen zwischen dem Vorhandensein einer Sarkopenie und dem Gesamtüberleben, dem krankheitsfreien Überleben, den Gesamtkomplikationen und den schwerwiegenden Komplikationen und konnte damit als Risikofaktor für kurz- und langfristige Komplikationen bestätigt werden [95].

Ein Screening zur Früherkennung von Sarkopenie ist wichtig, da ein frühzeitiges Eingreifen das Fortschreiten der Sarkopenie möglicherweise verhindern oder aufhalten kann. Vor allem in frühen Stadien ist eine Sarkopenie beeinflussbar [93]. Maßnahmen wie Widerstandstraining und Nahrungsergänzung sind vielversprechende Strategien zur Bekämpfung der Sarkopenie.

2.4.2 Viszerale Adipositas

Es ist bekannt, dass es unterschiedliche Arten von Fettgewebe gibt. So ist subkutanes Fettgewebe gegenüber viszeralem Fettgewebe unterschiedlich in der Zellgröße, der Stoffwechselaktivität und der Rolle der Insulinresistenz. Eher schädlich für den Körper ist ein hoher Anteil an viszeralem Fettgewebe (VAT), auch bekannt als abdominale Adipositas oder viszerale Adipositas, da viszerales Fettgewebe durch dessen vermehrte Stoffwechselaktivität mehr pathogenes Potenzial besitzt als anderes [96], [97]. Viszerale Adipositas ist mit einem dreifach höheren Risiko für die Entwicklung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen vergesellschaftet [97], geht mit einer geringeren Herzleistung einher und gilt als unabhängiger Prädiktor für schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse [98].

Durch die Stoffwechselaktivität des viszeralen Fettgewebes steht es in Verbindung mit Insulinresistenz [99], dem metabolischen Syndrom sowie einem Anstieg entzündungsfördernder Faktoren, wie $\text{TNF}\alpha$, IL-6 und Adiponektin, die wiederum die Entstehung von Karzinomen begünstigen können [98]. Es kommt zu einer Fettleibigkeit bedingten Entzündung [96]. Hinzu kommt ein erhöhtes Risiko für eine Dyslipidämie, Bluthochdruck und ein fünffach höheres Risiko für die Entwicklung eines Diabetes durch eine viszerale Adipositas [97]. Hierdurch werden auch die relevanten Punkte für die Chirurgie deutlich. Die Analyse der viszeralen Fettmasse ist somit von Bedeutung, um, zusätzlich zur Skelettmuskulatur, weitere Hinweise zur Vorhersage des allgemeinen Gesundheitszustands zu erhalten [98].

3 Zielsetzung

Ziel dieser Studie ist es, einen möglichen Einfluss des Ernährungszustandes, gemessen anhand des HS-Omega-3 Index®, auf den postoperativen Verlauf nach viszeralchirurgischen Operationen zu untersuchen. Dadurch könnte das perioperative Risiko besser eingeschätzt werden und diejenigen PatientInnen identifiziert werden, die von einem multimodalen Behandlungsansatz zur Verbesserung ihres Allgemein- und Ernährungszustands (prä-Habilitation) vor der Operation profitieren würden.

Die primäre Fragestellung bezieht sich dabei auf den Zusammengang des HS-Omega-3 Index® und dem Auftreten von schwerwiegenden postoperativen Komplikationen, gemessen anhand der Clavien-Dindo (CD) -Klassifikation.

Die Arbeitshypothese dieser Studie besagt, dass der Ausgangswert des HS-Omega-3 Index® ein relevanter Faktor für den postoperativen Verlauf ist, insbesondere auf das Vorkommen von schwerwiegenden Komplikationen (≥ 3 nach CD-Klassifikation).

Sekundäre Ziele sind die Evaluierung möglicher Korrelationen des HS-Omega-3 Index® mit klinischen Merkmalen (z.B. Geschlecht, Alter, BMI, Körperkompositions-Parameter, GLIM-Kriterien) als auch mit Parametern des postoperativen Verlaufs wie bspw. der Körpergewichtsdynamik innerhalb 30 Tage postoperativ. Zudem wurden anhand einer Subgruppenanalyse der führenden Hauptdiagnose/des Operationsgrundes bzw. des befallenen Organsystem mögliche Korrelationen herausgearbeitet.

4 Material und Methoden

Ethikantrag

Das Studienprotokoll (V1.0) wurde von der Ethikkommission des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München unter der Nummer 413/20S am 14.08.2020 genehmigt. Die 1. und einzige Änderung (zusätzliche Auswertung von Routine-CT-Aufnahmen) des Studienprotokolls (V2.0) wurde am 18.07.2023 genehmigt (2020-413_1-S).

4.1 Studiendesign

In dieser monozentrischen prospektiven Beobachtungsstudie konnten im Zeitraum Januar 2021 bis März 2023 insgesamt 274 PatientInnen eingeschlossen werden, welche sich in der Abteilung der Viszeralchirurgie der Klinik und Poliklinik für Chirurgie des Klinikums rechts der Isar einer elektiven Bauchoperation unterziehen mussten. Die studienrelevanten Daten wurden durch fortlaufende Nummern pseudonymisiert.

4.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Die Einschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie waren Alter ≥ 18 Jahre und ein chirurgisch resezierender Eingriff am Hepato-pankreatiko-biliär- oder am Gastrointestinal- (GI) Trakt. Außerdem die Fähigkeit die Patientenaufklärung zu verstehen und mit einer Unterschrift einzuwilligen. Es musste sich um eine elektive Operation handeln. Präoperativ musste zu einer Blutentnahme im Rahmen der präoperativen Blutentnahme für das Routinelabor eingewilligt, sowie durchgeführt werden.

Tabelle 2 Einschlusskriterien zur Studienteilnahme

<u>Kriterium</u>	<u>Einschluss</u>
Patientenalter	≥ 18 Jahre
ASA-Status	I-III
Operation	Elektiver resezierender abdominaler Eingriff
Schwangerschaft/Stillzeit	Nein
Verstehen der Aufklärung	Ja
Einwilligung zur Blutentnahme	Ja
ASA: American Society of Anesthesiologists risk classification	

Ausschlusskriterien zur Teilnahme waren Schwangerschaft und Stillzeit, Revisionseingriffe bei einer Voroperation innerhalb der letzten 30 Tage, Notfalloperationen, Unfähigkeit den Studieninhalt zu verstehen oder einzuwilligen, kritischer Zustand von Notfallpatienten bzw. präoperative Intensivstationspflichtigkeit und die Teilnahme an einer anderen klinischen Studie, die mit dem Endpunkt dieser Studie interferieren würde.

Tabelle 3 Ausschlusskriterien zur Studienteilnahme

<u>Kriterium</u>	<u>Ausschluss</u>
Patientenalter	<18Jahre
ASA-Status	≥IV
Operation	Notfalloperation; keine Resektion/nur Exploration Revisionseingriffe bei Voroperation innerhalb letzter 30Tage
Schwangerschaft/Stillzeit	ja
Allgemeinzustand	Kritischer Zustand von Notfallpatienten/ Intensivstationspflichtigkeit präoperativ
Einwilligungsfähigkeit	nein
Parallele Teilnahme an anderen Studien mit Interferenz	ja
ASA: American Society of Anesthesiologists risk classification	

4.3 Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgte an drei Zeitpunkten. Präoperativ wurde eine Anamnese erhoben, intraoperative Merkmale anhand einer Datenerfassung gesammelt, sowie ein Follow-up Gespräch 30 Tage nach der Operation durchgeführt (siehe Abbildung 2). Im Rahmen der Operationsvorbereitung erfolgte, meist am Vortag der Operation, die Aufklärung und Einwilligung zur Studien-Teilnahme durch einen Prüfarzt bzw. eine Prüfarztin. Die Datenerhebung erfolgt durch die beteiligten PrüfarztInnen, sowie der Autorin dieser Arbeit und einer weiteren Studentischen Hilfskraft mithilfe standardisierter Fragebögen im direkten PatientInnengespräch, sowie aus der digitalen Patientenakte. Die Daten wurden prospektiv sowie anamnestisch retrospektiv erhoben.

Die Datenbank wurde in Microsoft Excel dokumentiert und nach der Rekrutierung neuer PatientInnen aktualisiert. In der Datenbank wurden 83 unterschiedliche Merkmale erfasst.

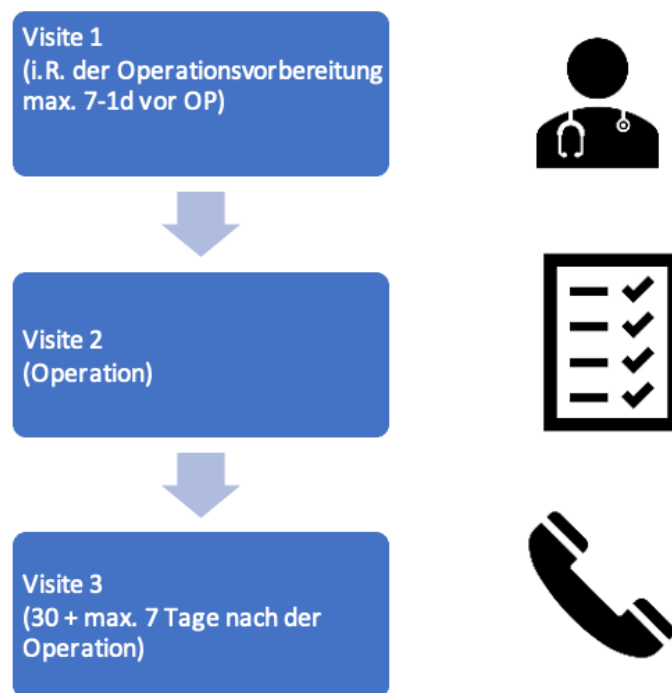


Abbildung 2 Schaubild zum Ablauf der Datenerhebung

Erste Visite: Präoperative Daten

Die erste Visite beinhaltete das Aufklärungs- und Anamnesegespräch. Nach der Einwilligung der PatientInnen in die Studie schloss sich das Anamnesegespräch an. Hierbei wurden Alter, Geschlecht, aktuelle Größe und Gewicht erfragt, sowie das Gewichtsverhalten innerhalb der letzten 6 und 12 Monate. Es wurde nach Ko-Morbidität, Medikamenteneinnahme, Chemo- oder Radiotherapien in der Vergangenheit gefragt, nach Allergien, Essverhalten innerhalb der letzten Woche vor der Operation, Raucherstatus sowie Alkoholkonsum.

Ein kleines Blutbild des präoperativen Routinelabors und Gerinnungsparameter der PatientInnen wurden ausgewertet, die Blutentnahme durfte maximal 7 Tage vor der Operation stattgefunden haben.

Die PatientInnen willigten bei der Teilnahme zur Studie zur Bereitschaft einer venösen Blutentnahme maximal 7 Tage vor der Operation ein. Diese Blutentnahme wurde im Rahmen des präoperativen Routinelabors abgenommen. Es fand keine zusätzliche Venenpunktion statt. Das Blutröhrchen wurde zum Labor Omegamatrix geschickt, welches die HS-Omega-3 Index® Bestimmung durchführt.

Zweite Visite: Perioperative Daten

Die zweite Visite fand ohne Patientenkontakt statt, sie beinhaltete ausschließlich eine Datenerfassung aus der elektronischen PatientInnenakte. Hierbei wurde der intraoperative Verlauf betrachtet, es wurden Art der Operation, die Operationstechnik, die Dauer und den

Kontaminationsgrad notiert. Des Weiteren wurde auf die Grunderkrankung bzw. den Grund für die Operation eingegangen, ob maligne oder benigne, ob Primärtumor- oder Metastasenentfernung.

Dritte Visite: Follow-up 30 Tage postoperativ

Die dritte Visite umfasste die Datenerhebung innerhalb eines Zeitraums von 30 Tagen (+ maximale 7 Tage) nach der durchgeführten Operation. Es ließen sich somit verschiedene Parameter erfassen, darunter die Krankenhausverweildauer, die Aufenthaltszeit auf der Intensivstation sowie das Vorhandensein und die Art der etwaigen Komplikationen. Insbesondere wurden die chirurgischen Komplikationen und ihre Schweregrade mittels CD-Klassifikation objektiviert.

Außerdem fand ein meist telefonisches Follow-up Gespräch statt, bei dem nach weiteren postoperativen Komplikationen gefragt wurde. Darüber hinaus wurde das aktuelle Gewicht erfragt, um die Dynamik der Gewichtsveränderung im Verlauf beurteilen zu können.

4.4 Untersuchungsparameter

4.4.1 HS-Omega-3 Index®

Die präoperativ abgenommene venöse Blutprobe wurde an das Labor Omegamatrix verschickt. Hier befindet sich der Hauptsitz der Firma Omegamatrix unter der Leitung von Prof. Dr. Clemens von Schacky, Mitbegründer des HS-Omega-3 Index®. Die Analyse des Blutes erfolgt wie folgt:

„Die Fettsäurezusammensetzung der Erythrozyten wurde nach der HS-Omega-3-Index®-Methode bestimmt (1). Fettsäuremethylester wurden durch Umesterung der Fettsäuren aus Erythrozyten gewonnen und mit Gaschromatographie analysiert. Für dieses Verfahren wurde der Gaschromatograph GC2010 (Shimadzu, Duisburg, Deutschland) verwendet, der mit einer SP2560 100m-Säule (Supelco, Bellefonte, PA, USA) ausgestattet war. Wasserstoff diente als Trägergas. Die Fettsäuren wurden durch Vergleich mit einer für Erythrozyten charakteristischen Standardfettsäurezusammensetzung identifiziert. Das Ergebnis des Omega-3-Index ergibt sich aus der Summe an EPA und DHA als prozentualer Anteil an der gemessenen Gesamtfettsäurezusammensetzung nach Korrektur mit dem *response-factor*. Der Variationskoeffizient für EPA plus DHA betrug 4 %. Das Analyseverfahren wurde nach DIN ISO 15189 in der Qualität kontrolliert.“ (Übersetzt nach Köhler et al., 2017 [100])

4.4.2 Laborwerte

Aus der routinemäßigen präoperativen Blutentnahme, meist am Tag vor der Operation, jedoch maximal 7 Tage präoperativ, wurden die folgenden Parameter für diese Studie dokumentiert: ein kleines Blutbild, somit Hämoglobin [mg/dl], Hämatokrit [%], Leukozyten [G/l], Thrombozyten [G/l], sowie die Serumparameter Albumin [g/dl], Bilirubin [mg/dl], Kreatinin [mg/dl] und QUICK [%].

4.4.3 Analyse der Körperkompositionsparameter

Für die Analytik der Körperkomposition wurden computertomografische (CT)-Aufnahmen ausgewertet, welche maximal 45 Tage vor dem Operationsdatum aufgenommen wurden. Da bei vielen viszeralchirurgischen Patienten, insbesondere bei Krebspatienten zum Primär-Staging oder als Verlaufsparemeter des Lokalbefundes routinemäßig ein präoperatives Abdomen-CT angefertigt wird, stand bei gut der Hälfte der PatientInnen eine solche CT-Aufnahme zur Verfügung. Für die Analyse wurden je zwei nebeneinander liegende CT-Bilder, vorzugsweise der portalvenösen Phase bei Kontrastmittelgabe mit einer Schichtdicke von 3-5mm, auf der Höhe der Neuroforamina zwischen L3-L4 ausgewertet. Insbesondere die CT-Bilder des Lendenwirbels L3 korrelieren signifikant mit der Ganzkörpermuskulatur[91]. Aus der Auswertung beider Bilder wurde jeweils der Mittelwert gewonnen, welche zur weiteren Analyse genutzt wurde.

Die Analyse ermöglicht die Trennung spezifischer Körpermassekompartimente, genauer: Skelettmuskulatur (SMA, skeletal muscle area), intramuskuläres Fettgewebe (IMAT, intramuscular adipose tissue), subkutaner Fettgewebe (SAT, subcutaneous adipose tissue), sowie viszerales Fettgewebe (VAT, visceral adipose tissue). Verwendet wurde das Programm sliceOmatic (Version 5.0 Rev-6a, TomoVision, Magog, Quebec, Kanada). Um die Kompartimente SMA, IMAT, VAT sowie SAT zu analysieren, wurden vier vordefinierte Schwellenwerte aus dem Tomovision Alberta protocol [101] genutzt. Die Schwellenwerte sind wie folgt: -29-150 Hounsfield Units (HU) für SMA, -190-(-30) HU für IMAT sowie SAT und -150-(-50) HU für VAT. Durch das Exportieren der Analyse erhält man die Gewebearten quantitativ in cm².

In Abbildung 3 sind Beispielbilder für die Auswertung der Körpermassekompartimente zu sehen. Hierfür wurden exemplarisch Bilder zweier PatientInnen mit einer auffällig unterschiedlichen Verteilung des Fettgewebes gewählt. Im oberen Bild ist in hellblau eine verhältnismäßig große Menge an subkutanem Fettgewebe zu sehen, wohingegen im unteren Bild eine große Menge an viszeralem Fettgewebe in gelb zu sehen ist.

Die Parameter der Körperkomposition, welche für die weitere Untersuchung und Statistik verwendet wurden, sind das VAT und SMA. Die geschlechterabhängigen Schwellenwerte für die Diagnose Viszerale Adipositas sind: VAT > 163,8 cm² für Männer und > 80,1 cm² für Frauen[102]. Die SMA ist unter Berücksichtigung der Körpergröße in den skeletal muscle index (SMI) (cm²/m²) [103] umzurechnen, welcher wiederum für das Krankheitsbild der Sarkopenie bestimmend ist. Hierfür sind die Schwellenwerte, welche in dieser Arbeit verwendet werden, ebenso geschlechterabhängig: SMI < 52,4 cm²/m² für Männer und < 38,5 cm²/m² für Frauen[89]. Bei simultanem Vorliegen einer Adipositas (BMI >30 kg/m²) und Sarkopenie ergibt sich das Krankheitsbild der Sarkopenen Adipositas.

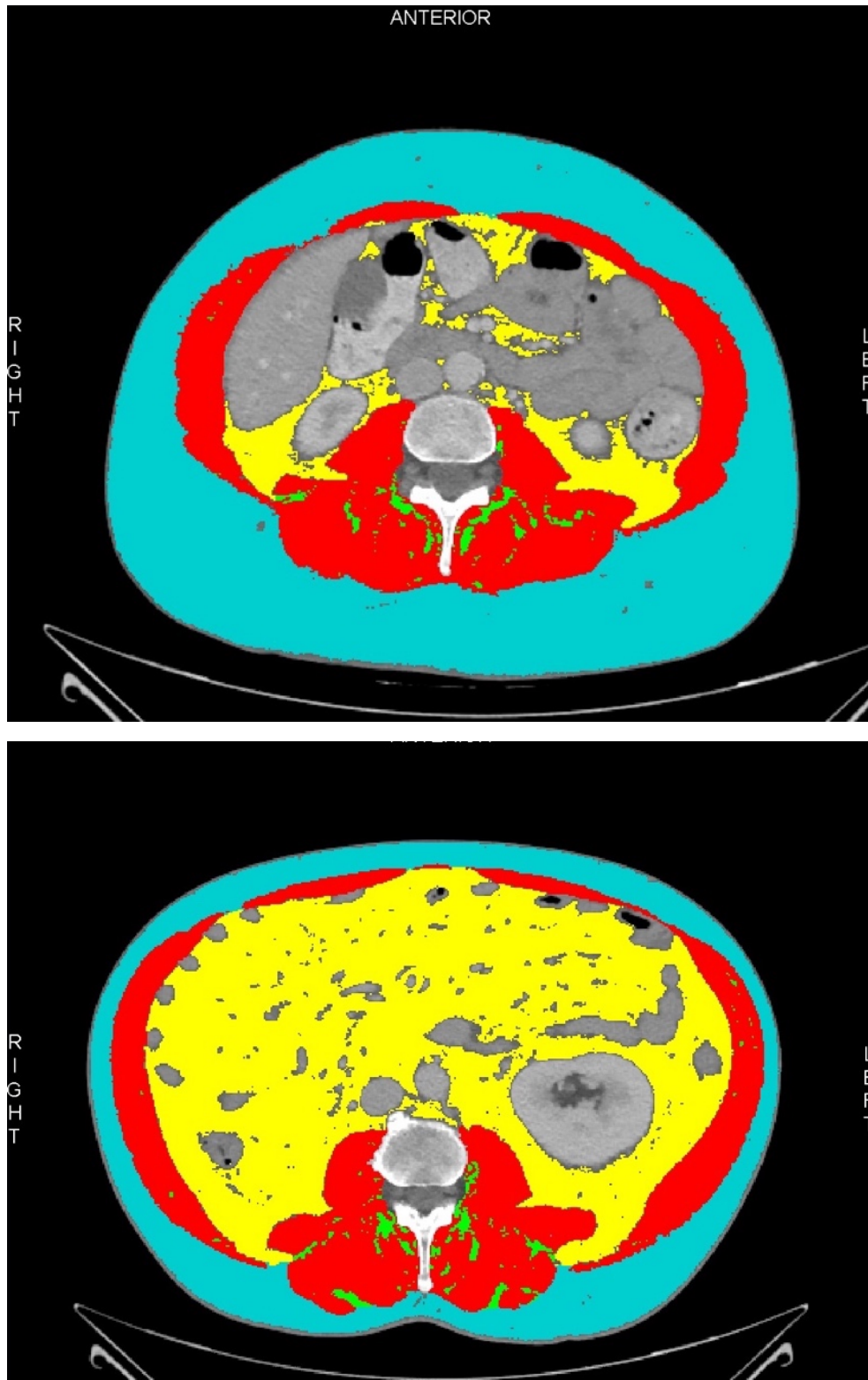


Abbildung 3 Bildbeispiele der Auswertung von computertomographischen Aufnahmen via Sliceomatic software; blau: SAT(subcutaneous adipose tissue), rot: SMA (skeletal muscle area), gelb: VAT (visceral adipose tissue), grün: IMAT (intramuscular adipose tissue); oben ein Beispiel für wenig VAT jedoch viel SAT, unten ein Beispiel für viel VAT und weniger SAT. Quelle: eigene Bilder

4.4.4 Klassifikation der postoperativen Komplikationen nach Clavien-Dindo

Zur objektiven Erfassung postoperativer Komplikationen wurde die Klassifikation nach Clavien-Dindo (CD) verwendet. Diese Klassifikation fokussiert sich auf die Art der erforderlichen Behandlung, welche für eine auftretenden Komplikation erforderlich ist. Eine Komplikation wird dabei als Abweichung von einem geplanten postoperativen Verlauf definiert. Die vorliegende Tabelle 4 zeigt die Gradeinteilung dieser Klassifikation, beginnend mit Grad I, leichte Komplikationen, bis hin zu Grad V, welcher den Tod eines Patienten kennzeichnet.

Tabelle 4 Clavien-Dindo Klassifikation; übersetzt nach Dindo et al. 2004 [104]

Grad I	Jede Abweichung eines normalen postoperativem Verlaufs ohne Notwendigkeit einer pharmakologischen, chirurgisch, endoskopischen oder radiologischen Intervention. Erlaubte Behandlungsoptionen sind Antemetika, Analgetika, Antipyretika, Diuretika, Elektrolyte und Physiotherapie; außerdem das Eröffnen von infizierten Wunden am Patientenbett.
Grad II	Anderweitige pharmakologische Therapeutika und/oder parenterale Ernährung sowie Bluttransfusionen sind notwendig
Grad III	Notwendigkeit des Einsatzes von chirurgischen, endoskopischen oder radiologischen Interventionen a) Ohne Vollnarkose b) Mit Vollnarkose
Grad IV	Auftreten lebensbedrohlicher Komplikationen, welche eine intensivmedizinische Behandlung erforderlich machen a) Dysfunktion eines Organs b) Dysfunktion mehrerer Organe
Grad V	Tod des Patienten

4.5 Statistik

Die statistische Analyse der Daten wurde mit „The jamovi project (2023). *jamovi* (Version 2.3) [Computer Software]. Retrieved from <https://www.jamovi.org>“ durchgeführt. Normalverteilte quantitative Daten wurden mittels Mittelwerts und Standardabweichung ($M(SD)$) beschrieben, nicht normalverteilte Daten wurden mittels Median und Interquartilsabstand ($M[P25-P75]$) beschrieben. Qualitative Variablen wurden über absolute und relative Häufigkeiten ausgedrückt. Die Unterschiede zwischen den quantitativen Variablen wurden bei normalverteilten Daten mit dem Students' T-test und bei nicht normalverteilten Daten mit dem Mann-Whitney-Test ermittelt. Qualitative Variablen wurden mit dem Fishers exact Test verglichen. Korrelationen wurden bei normalverteilten Daten mit Pearsons' r und bei nicht normalverteilten Daten mit Spearman's ρ analysiert. Metrische Daten wurden über lineare Regressionsmodelle miteinander verglichen, logistische Regressionen wurden bei nominalen Daten angewandt. Für den Mittelwertvergleich mehrerer Subgruppen wurde eine ANOVA genutzt. Alle Analysen wurden mit einem explorativen Signifikanzniveau von 5% durchgeführt.

5 Ergebnisse

Unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien konnten innerhalb des Zeitraums 01/2021-03/2023 insgesamt 274 PatientInnen in die Studie eingeschlossen werden. Fünf der PatientInnen haben bereits im Vorfeld der Operation aus medizinischen Gründen eine parenterale Ernährung erhalten, in welcher Omega-3-FS beigelegt war. Diese PatientInnen wiesen im Schnitt einen HS-Omega-3 Index® von 10.6% (2.52) auf und werden bei der weiteren Analyse nicht weiter berücksichtigt, um einer Verzerrung vorzubeugen. Somit folgt die Analyse für 269 PatientInnen.

5.1 Deskriptive Statistik des Kollektivs

5.1.1 Präoperative Parameter

Die Werte zu den präoperativen Daten sind in Tabelle 5 aufgezeigt. Das PatientInnen Kollektiv hatte ein durchschnittliches Alter von 66 Jahren [58.0-74.0], 61% waren Männer und 39% Frauen. Der mittlere präoperative HS-Omega-3 Index® betrug 5.5% (1.2). Die Verteilung der HS-Omega-3 Index® Werte ist in der Abbildung 4 als Histogramm dargestellt. Etwa 4/5 der PatientInnen wurden aufgrund eines malignen Befundes operiert, knapp 1/5 aufgrund eines benignen Befundes.

Vorerkrankungen: 50.9% der PatientInnen hatten vor der Operation einen ASA-Status von III (American Society of Anesthesiologists risk classification), gefolgt von ASA II (46.5%) und ASA I (2.6%). 9.7% der PatientInnen haben keine Vorerkrankungen, 75.1% hatten Nebendiagnosen in 1-4 Organsystemen, 15.3% Nebendiagnosen in 5-7 Organsystemen. Die erfragten Nebendiagnosen wurden den Systemen kardiovaskulär, pulmonal, neurologisch, urologisch, gynäkologisch, nephrologisch, hämatologisch, dermatologisch, muskuloskelettal, autoimmun, gastrointestinal und sonstige zugeordnet. 40.1% der PatientInnen hatten in der Vergangenheit eine abdominelle Operation, 19.0% der PatientInnen hatten bereits mehrfache abdominelle Operationen. 15.2% der PatientInnen hatten in der Vergangenheit eine Radiotherapie, 43.1% hatten eine Chemotherapie.

Konsumverhalten: 15.6% der PatientInnen waren zum Zeitpunkt der Operation aktive Raucher, 34.2% ehemalige Raucher, 50.2% Nichtraucher. 50.6% der PatientInnen berichteten regelmäßig Alkohol zu konsumieren, hiervon konsumierten 38.3% 1-7 Gläser alkoholische Getränke wöchentlich, 12.4% der PatientInnen konsumierten mehr als 7 Gläser wöchentlich.

Körperkomposition: Der Median des BMI lag bei 25.0 kg/m² [22.3-27.8]. 40.5% der PatientInnen hatten anamnestisch einen Gewichtsverlust von >5% innerhalb der letzten 6 Monate vor der Operation. Eine reduzierte Nahrungsaufnahme innerhalb der letzten 2 Wochen vor der Operation gaben 16.3% der PatientInnen an. Der Nutritional Risk Score (NRS)[105] ist ein Screening auf eine Mangelernährung im Krankenhaus. Ab einer Punktzahl von ≥ 3 liegt ein Risiko für Mangelernährung vor, woraufhin ein Ernährungsplan erstellt werden sollte. 67.7% der PatientInnen wiesen einen NRS ≥ 3 auf. Anhand der GLIM-Kriterien wurden 40.5% der PatientInnen präoperativ als mangelernährt eingestuft.

Von 180 der Teilnehmenden wurde, maximal 45 Tage vor der Operation, ein CT-Abdomen angefertigt, welches für die Analyse der Körperkomposition verwendet werden konnte. Anhand der Bildanalyse der CT-Aufnahmen zeigte sich der Median des SMI bei 47.0cm²/m² [40.5-53.3]. Gemäß der angewendeten Cut-off Werte hatten 48.3% der PatientInnen eine Sarkopenie und 4.4% eine sarkopene Adipositas. Der Median des VAT lag bei 125cm² [62.2-202], eine viszerale Adipositas hatten 51.7% der PatientInnen.

Labor: Die Laborparameter des präoperativen Routinelabors, in Tabelle 5 zu sehen, zeigen im Durchschnitt unauffällige Werte, wodurch diesbezüglich kein Hindernis für eine elektive Operation bestand.

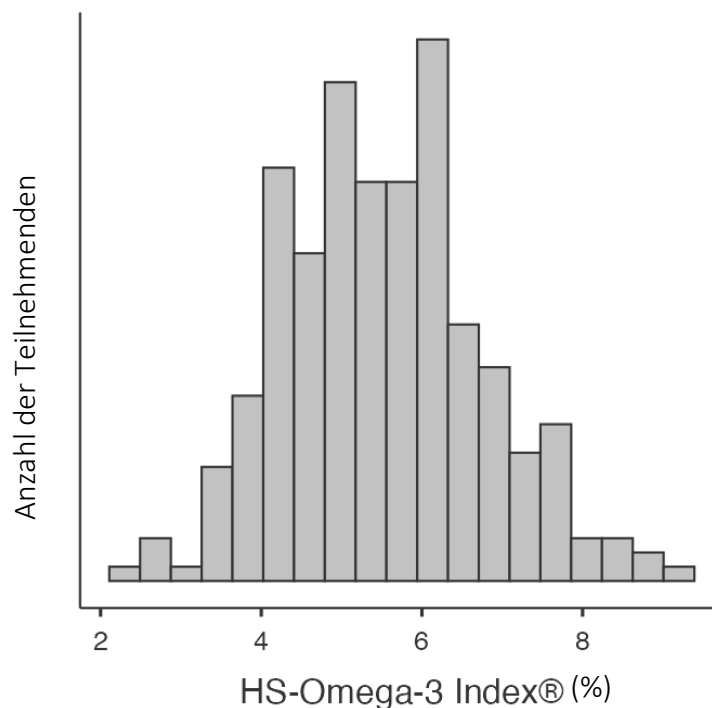


Abbildung 4 Histogramm der HS-Omega-3 Index® der Teilnehmenden

Tabelle 5 Deskriptive Statistik der Präoperativen Parameter

N=269		n (%) / M(SD) / M[IQR]	
HS-Omega-3 Index® (%)		5.5 (1.2)	
Alter		66 [58.0-74.0]	
Männlich		164 (61.0%)	
ASA-Status	ASA I	7 (2.6%)	
	ASA II	125 (46.5%)	
	ASA III	137 (50.9%)	
Anzahl der Nebendiagnosen		2.0 [2.0-4.0]	
Diabetes mellitus		54 (20.1%)	
Raucherstatus ja		134 (49.8%)	
Regelmäßiger Alkoholkonsum		136 (50.6%)	
Diagnose	Maligne	217 (80.7%)	
NRS-2002		3 [2.0-3.0]	
	< 3	87 (32.3%)	
	≥ 3	182 (67.7%)	
BMI (kg/m²)		25.0 [22.3-27.8]	
Niedriger BMI		39 (14.5%)	
Adipositas (BMI>30)		36 (13.4%)	
Präoperativer Gewichtsverlust >5% innerhalb 6 Monate		109 (40.5%)	
Reduzierte Nahrungsaufnahme (n=251)		41 (16.3%)	
Malnutrition (GLIM criteria)		109 (40.5%)	
Präoperative Parameter der Körperkomposition			
N=180		n (%) / M(SD) / M[IQR]	
SMI (cm²/m²) (median, IQR)		47.0 [40.5-53.3]	
Sarkopenie (SMI < 52,4/38,5 cm²/m²)		87 (48.3%)	
Sarkopene Adipositas		8 (4.4%)	
VAT (cm²) (median, IQR)		125 [62.2-202]	
Viszerale Adipositas (VAT > 163,8/80,1 cm²)		93 (51.7%)	
Präoperative Laborparameter			
	n	% / M(SD) / M[IQR]	
Hämoglobin [mg/dl]	268	12.7 (1.9)	
Leukozyten [G/l]	268	6.7 [5.6-8.1]	
Thrombozyten [G/l]	268	246 [201-314]	
Kreatinin [mg/dl]	269	0.8 [0.7-1.0]	
Bilirubin [mg/dl]	251	0.5 [0.3-0.7]	
Albumin [g/dl]	250	4.4 [4.1-4.6]	

Quick [%]	266	105 (97-110)
ASA: American Society of Anesthesiologists risk classification, NRS: Nutritional risk score, BMI: Body mass index, GLIM: Global Leadership Initiative of Malnutrition, SMI: Sceletal muscle index, VAT: visceral adipose tissue		

5.1.1.1 Führende Hauptdiagnose

Die häufigste Grunderkrankung, weswegen sich die PatientInnen einer Operation unterzogen haben (im Folgenden als „führende Hauptdiagnose“ benannt), war mit 20.8% ein Pankreas-Karzinom, gefolgt von einem Ösophagus-Karzinom (17.5%) und kolorektalen Karzinomen (11.2%). Die führende Diagnose der benignen Befunde war mit 4.8% die Intraduktale papillär-muzinöse Neoplasie (IPMN), gefolgt von einer Pankreatitis mit 4.1% und einer Sigmadivertikulitis mit 3.3% anteilig am GesamtpatientInnenkollektiv. Unter „Andere“ fallen beispielsweise andere Tumorerkrankungen wie Liposarkome des Bauchraums, Resektionen von Metastasen innerhalb des Bauchraums anderer Tumore wie ein vorbefundliches malignes Melanom oder Nierenzellkarzinom, gedeckt perforierte Appendizitiden und Resektionen des Sigmas bei Sigma elongatum. Die Aufteilung ist in Tabelle 6 aufgelistet und in Abbildung 5 als Kreisdiagramm veranschaulicht.

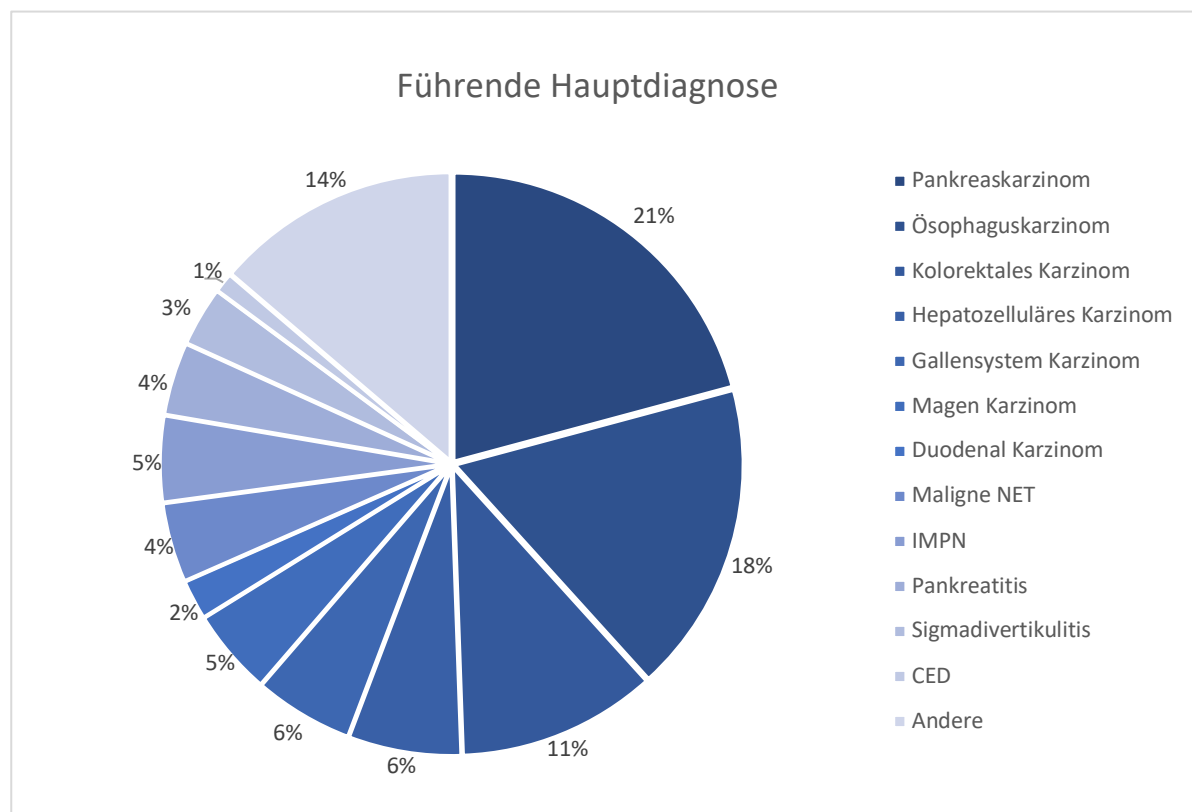


Abbildung 5 Kreisdiagramm, Aufteilung der PatientInnen nach führender Hauptdiagnose. (NET: neuroendokriner Tumor; IMPN: Intraduktale papillär-muzinöse Neoplasie; CED: Chronisch entzündliche Darmerkrankung)

Tabelle 6 PatientInnenkollektiv aufgeteilt nach führender Hauptdiagnose

N=269	n (%)
Maligne Befunde	
Pankreas-Karzinom	56 (20.8)
Ösophagus-Karzinom	47 (17.5)
Kolorektales Karzinom	30 (11.2)
Hepatozelluläres Karzinom	17 (6.3)
Gallensystem Karzinom	15 (5.6)
Magen Karzinom	13 (4.8)
Duodenal Karzinom	6 (2.2)
Maligne NET	12 (4.5)
Benigne Befunde	
IPMN	13 (4.8)
Pankreatitis	11 (4.1)
Sigmadivertikulitis	9 (3.3)
CED	3 (1.1)
Andere	37 (13.8)
NET: Neuroendokrine Tumore, IPMN: Intraduktale papillär-muzinöse Neoplasie; CED: Chronisch entzündliche Darmerkrankungen	

5.1.2 Perioperative Parameter

Der Median der von den PatientInnen präoperativ im Krankenhaus verbrachten Tage war 1 Tag [1.0-1.0]. 80.3% der Patienten wurde offen operiert, 14.1% laparoskopisch und 5,6% robotisch-assistiert.

Das häufigste Zielorgan der durchgeführten Operationen war mit 31.6% das Pankreas. Unterteilt werden können diese nach Resektionsausmaß in Pankreaskopfresektionen, Pankreaslinksresektionen oder totale Pankreatektomie (mit oder ohne Splenektomie). Die zweithäufigste Operation war eine Resektion des Ösophagus (17.5%), unterteilt nach Zugang in abdomino-thorakale Eingriffe oder transhiatal erweiterte Ösophagektomien. Es folgten Leberresektionen mit 15.6% und kolorektalen Resektionen mit 13.4%. Des Weiteren wurden Magen(teil-)resektionen (4.5%), Dünndarmteilresektionen (4.1%) und multiviszzerale Eingriffe (6.3%), sowie nicht-standardisierte Operationen im Bauchraum (7.1%) durchgeführt (z.B. Anastomosenrevisionen/-neuanlagen und Biopsieentnahmen). Diese Auflistung der durchgeführten Operationen ist in Tabelle 7 dargestellt.

Die Dauer der Operationen hatte einen Median von 276 [187-376] min, was die Komplexität der onkologischen viszeralchirurgischen Eingriffe verdeutlicht. Gemäß der „surgical wound contamination grades“ (I-IV) definiert in den „Center of disease control and Prevention (CDC)-Guidelines“ [106] hatten 90.7% der Operationen einen intraoperativen Kontaminationsgrad von I (sauber) oder II (sauber-kontaminiert), und 9.3% der Operationen einen Kontaminationsgrad III (kontaminiert) oder IV (septisch).

Der berechnete „National Nosocomial Infection Surveillance“ (NNIS)-Risk Score[107] der CDC, bestehend aus Kontaminationsgrad der Operation, ASA score >2 und einer Operationsdauer größer als T (definiert als 75 Perzentile der durchschnittlichen Dauer für die Indikator-Operation [108]), lag in 11.5% der Fälle bei 0 (low risk), in 41.6% der Fälle bei 1, in 42.4% bei 2 und in 4.5% bei 3 (high risk). Der NNIS-Score gibt das Risiko an, eine postoperative Wundinfektion zu erleiden.

Tabelle 7 Perioperative Parameter

	Gesamte PatientInnen (n=269) M[IQR]/ n(%)
Median Präoperativer Krankenhausaufenthalt (Tage)	1.0 [1.0-1.0]
Art der Operation	
Laparotomie	216 (80.3)
Laparoskopisch	38 (14.1)
Robotisch-assistiert	15 (5.6)
Typ der Resektion	
Leberteilresektion	42 (15.6)
Ösophagusresektion	47 (17.5)
davon abdomino-thorakal	41 (87.2)
davon transhiatal erweitert	6 (12.7)
Pankreasresektion	85 (31.6)
davon Pankreaskopfresektion	40 (47.1)
davon Pankreaslinksresektion	23 (27.1)
davon Totale Pankreatektomie	15 (17.7)
davon Pankreasteilresektion	7 (8.2)
Kolorektale Resektion	36 (13.4)
Multiviszerale Eingriffe	17 (6.3)
Magen(teil-)resektion	12 (4.5)
Dünndarmteilresektion	11 (4.1)
Andere	19 (7.1)
Median Operationsdauer (min)	276 [187-376]
Intraoperativer Kontaminationsgrad nach CDC	
I-II	244 (90.7)
III-IV	25 (9.3)
NNIS	
NNIS 0	31 (11.5)
NNIS I	112 (41.6)
NNIS II	114 (42.4)
NNIS III	12 (4.5)
CDC: Center of disease control and Prevention ; NNIS: National Nosocomial Infection Surveillance	

5.1.3 Postoperative Parameter

Tabelle 8 fasst die postoperativen Parameter zusammen. Der Median der postoperativen Krankenhausverweildauer betrug 14.0 Tage [10.0-22.0], 14.5% der PatientInnen verbrachten dabei einen Teil des Aufenthaltes auf der Intensivstation (nicht inkludiert ist der postoperative Überwachungstag im Aufwachraum). Der Median der Aufenthaltsdauer der PatientInnen, welche postoperativ intensivstationspflichtig waren, betrug 5.00 Tage [2.00-20.00].

Postoperative Komplikationen traten bei 52.0% der Fälle auf (chirurgische und nicht-chirurgische Komplikationen). 37.9% der PatientInnen hatten eine chirurgische Komplikation. 21.6% der PatientInnen hatten eine schwere chirurgische Komplikation gemäß CD-Klassifikation von ≥ 3 . 9.7% aller PatientInnen musste re-operiert werden, insgesamt verstarben 2.2% der PatientInnen im Verlauf des postoperativen Krankenhausaufenthaltes.

Die durchschnittliche Veränderung des Körpergewichts der PatientInnen 30 Tage nach der Operation beträgt -7.1% [-1.1-(-)2.5] des Ausgangsgewichts. Dabei verlor ein Großteil der PatientInnen (86.9%) an Gewicht, nur 4.4% konnten ihr Gewicht halten und 8.7% konnten eine Gewichtszunahme verzeichnen.

Tabelle 8 Postoperative Parameter

	Gesamte PatientInnen	
	n=269	M[IQR]/ %
Postoperativer Aufenthalt auf der Intensivstation ja Dauer des Aufenthalts (d)	39	14.5 5.0 [2.0-20.0]
Postoperative Krankenhausverweildauer (d)	269	14.0 [10.0-22.0]
Jegliche postoperative Komplikation (30 Tage)	140	52.0
Chirurgische Komplikation (30 Tage)	103	37.9
schwerwiegendste CD 1	22	8.2
schwerwiegendste CD 2	23	8.6
schwerwiegendste CD 3a	26	9.7
schwerwiegendste CD 3b	15	5.6
schwerwiegendste CD 4a	6	2.2
schwerwiegendste CD 4b	4	1.5
schwerwiegendste CD 5 (Tod)	7	2.2
Schwerwiegendste chirurgische Komplikation CD ≥ 3	58	21.6
Re-operation	26	9.7
Gewichtsverhalten präoperativ zu 30 Tage	n=252	-7.1% [-1.1-(-)2.5]
Gewichtsverlust	219	86.9
Gewichtszunahme	22	8.7
Stabiles Gewichtsverhalten	11	4.4
CD: Clavien-Dindo		

5.2 Analyse nach betroffenen Organsystemen

Um Unterschiede zwischen unterschiedlichen Organsystemen hinsichtlich prä- sowie postoperativer Parameter identifizieren zu können, wurde das Kollektiv anhand des betroffenen Organsystems unterteilt. Die Unterteilung umfasst die vier großen Organsysteme Pankreas, oberer GI-Trakt, unterer GI-Trakt und das Hepatobiliäre Kompartiment, sowie weiteren Diagnosen, welche nicht in eines dieser vier Organsysteme zugeordnet werden konnte. Hierbei wurde keine Unterscheidung in maligne und benigne Befunde getroffen. Die Aufteilung des Kollektivs in die Organsysteme sind in Abbildung 6 als Kreisdiagramm visualisiert.

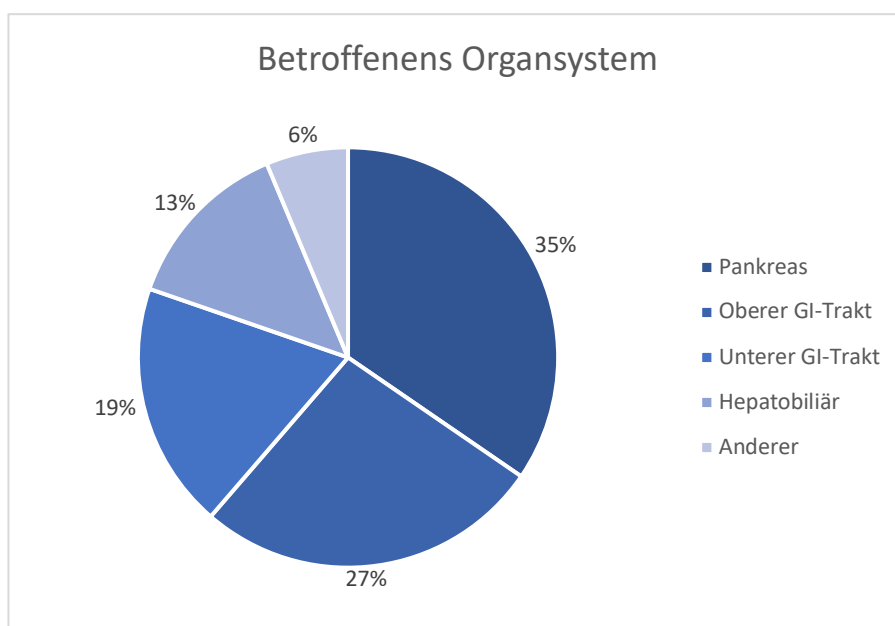


Abbildung 6 Kreisdiagramm, Aufteilung nach betroffenem Organsystem der führenden Hauptdiagnose; (GI: Gastrointestinal)

Wie in Tabelle 9 dargestellt, war der durchschnittlich höchste HS-Omega-3 Index® bei PatientInnen mit einem Befund innerhalb des Pankreas (HS-Omega-3 Index® 5.6% (1.2)) und PatientInnen mit anderer Diagnose (HS-Omega-3 Index® 5.6% (1.1)) zu finden. PatientInnen mit einem Befund im unteren GI-Trakt hatten hingegen den geringsten HS-Omega-3 Index® mit einem mittleren HS-Omega-3 Index® von 5.3% (1.4); diese Unterschiede waren jedoch nicht signifikant ($p=0.759$). Die Verteilung des HS-Omega-3 Index® anhand der Organsysteme ist in Abbildung 7 mittels Box-plots aufgezeigt.

Gemäß der GLIM-Kriterien fand sich bei 47.3% der PatientInnen mit einem Befund im Pankreas eine Mangelernährung im Vorfeld der Operation, hingegen zeigte sich bei nur 30.5% der PatientInnen mit einem hepatobiliärem Befund eine Mangelernährung.

Eine Sarkopenie anhand der CT-Bild Auswertung fand sich bei 40.3% der PatientInnen mit einem Befund des oberen GI-Traktes und bei nur 27.3% der PatientInnen mit einem hepatobiliärem Befund, ohne signifikanten Unterschied ($p=0.97$).

Einen signifikanten Unterschied der Gruppen fand sich bei dem Unterscheidungsmerkmal der viszeralen Adipositas, hier hatten PatientInnen mit einem Befund des oberer GI-Traktes mit einem Anteil von 40.3% eine höhere Prävalenz als alle anderen Gruppen ($p=0.02$).

Die postoperativen Daten sind in Tabelle 10 dargestellt. PatientInnen, welche wegen eines Befundes innerhalb des Pankreas operiert wurden, hatten eine mittlerer Operationsdauer von 332 min (121), wohingegen PatientInnen mit einem Befund des unteren GI-Trakts eine Operationsdauer von 238 min (106) hatten ($p<0.01$). Ähnliches zeigt sich in der Analyse der postoperativen Krankenhausverweildauer, auch hier haben die PatientInnen mit einem Befund des Pankreas im Vergleich zu derer, mit einem Befund des unteren GI-Trakts einen signifikant längeren Aufenthalt (16 d (12.0-22.5) vs. 10 d (7.0-14.5), $p=0.01$). Auch der Anteil der PatientInnen mit mindestens einer chirurgischen Komplikation ist bei den PatientInnen mit Fokus im unteren GI-Trakt am geringsten (25.5%) und bei solchen mit Fokus innerhalb des Pankreas am größten (41.9%). All diese postoperativ erhobenen Parameter verdeutlichen die Komplexität der Pankreaseingriffe.

Die Gewichtsdynamik innerhalb der 30 Tage nach der Operation zeigte bei PatientInnen mit Befund im oberen GI-Trakt die deutlichste Gewichtsveränderung, so hatten diese PatientInnen im Mittel einen Gewichtsverlust von 10.0% (8.1), im Vergleich hatten PatientInnen mit Befund unteren GI-Trakts nur einen Gewichtsverlust von 4.1% (6.1). Diese Unterschiede sind auf den postoperativen Nahrungsaufbau zurückzuführen, welcher bei Operationen im oberen GI-Trakt in der Regel langsamer vonstatten geht.

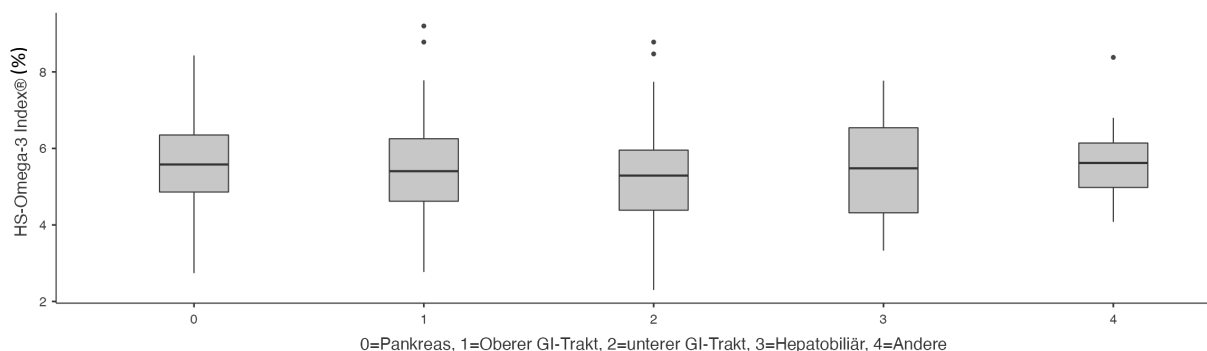


Abbildung 7 Box-plots; HS-Omega-3 Index® aufgeteilt anhand der Hauptdiagnose in die verschiedenen Organsystemen. (GI: Gastrointestinal)

Tabelle 9 Parameter aufgeteilt nach führender Hauptdiagnose; präoperative Parameter

N=269	n(%)	HS-Omega-3 Index® M(SD)	Präoperativ mangelernährt n(%)	Sarkopenie n(%) (n=180)	Viszerale Adipositas n(%) (n=180)
Pankreas	93 (34.6)	5.6 (1.2)	44 (47.3)	29 (31.2)	35 (37.6)
Oberer GI-Trakt	72 (26.8)	5.5 (1.2)	30 (41.7)	27 (37.5)	29 (40.3)
Unterer GI-Trakt	51 (19.0)	5.3 (1.4)	17 (33.3)	16 (31.4)	13 (25.5)
Hepatobiliär	36 (13.4)	5.5 (1.3)	11(30.5)	10 (27.3)	14 (38.9)
Andere	17 (6.3)	5.6 (1.1)	7 (41.2)	5 (29.4)	2 (11.8)
p (ANOVA)		.759	.355	.977	.024
GI: Gastrointestinal					

Tabelle 10 Parameter aufgeteilt nach führender Hauptdiagnose; postoperative Parameter

N=269	n (%)	Dauer (min) M(SD)	Postoperativer Krankenhausverweil- dauer (d) M(IQR)	Chirurgische Komplikationen n (%)	Gewichtsdynamik nach 30d post-OP in % M(SD)
Pankreas	93 (34.6)	332 (121)	16 (12.0-22.5)	39 (41.9)	-8.7 (7.0)
Oberer GI-Trakt	72 (26.8)	269 (116)	15 (12.0-22.0)	29 (40.3)	-10.0 (8.1)
Unterer GI-Trakt	51 (19.0)	238 (106)	10 (7.00-14.5)	13 (25.5)	-4.1 (6.1)
Hepatobiliär	36 (13.4)	307 (130)	12 (8.00-19.0)	13 (36.1)	-6.0 (5.2)
Andere	17 (6.3)	246 (129)	14.5 (10.3-25.3)	8 (47.1)	-5.7 (4.7)
p (ANOVA)		<.001	.014	.308	<.001
GI: Gastrointestinal					

5.3 HS-Omega-3 Index®

Um potenzielle Einflüsse des HS-Omega-3 Index® zu detektieren, wurde die untenstehende Korrelationstabelle (Tabelle 11) erstellt. Die Analyse erfolgt bei metrischen Parametern durch Korrelationsanalysen Pearson r und Spearman ρ , und bei nominalen Parametern durch den Mittelwert Vergleich im Man-Whitney-U-Test und T-Test. Durch die Korrelation des HS-Omega-3 Index® zu den demografischen Parametern, sowie den Laborparametern und der Analyse der Körperkompartimente war ein signifikanter Zusammenhang des HS-Omega-3 Index® bei den Parametern Alter ($p=0.024$), ASA-Status ($p=0.011$), des Raucherstatus ($p=0.003$), und den Leukozytenzahl ($p=.009$) zu erkennen.

So wiesen das Alter und der HS-Omega-3 Index® einen gleichsinnigen Zusammenhang ($\rho=0.138$) auf, wodurch abzulesen ist, dass ältere PatientInnen im Mittel einen höheren HS-Omega-3 Index® aufwiesen, siehe Abbildung 8. Bei PatientInnen mit einer höheren ASA-Klassifikation, sprich PatientInnen mit einem erhöhten perioperativen Risiko bedingt durch Komorbiditäten, konnte im Mittelwertvergleich des HS-Omega-3 Index® ($ASA \leq II$: 5.72% (1.12) vs. $ASA \geq III$ 5.34% (1.32), $p=0.011$) ein signifikanter Unterschied festgestellt werden. So haben PatientInnen mit einem geringeren HS-Omega-3 Index® einen höheren ASA-Status, siehe Abbildung 11. PatientInnen, welche in der Vergangenheit Zigaretten geraucht haben und aktive RaucherInnen hatten einen signifikant geringeren HS-Omega-3 Index®, was im Mittelwertvergleich sichtbar wurde (5.30% (1.24) vs. 5.75% (1.20), $p=0.003$), siehe Abbildung 10. Die Leukozytenzahl stand mit dem HS-Omega-3 Index® in einer Korrelationsanalyse in einem gegensinnigen Zusammenhang ($\rho=-0.158$). PatientInnen mit einer geringeren Leukozytenzahl hatten einen höheren HS-Omega-3 Index®, siehe Abbildung 9.

Die Korrelationstabelle der postoperativen Parameter (Tabelle 12) zum HS-Omega-3 Index® zeigt keine signifikanten Ergebnisse.

Tabelle 11 Korrelation mit HS-Omega-3 Index®

HS-Omega-3 Index®		MW(SD) in %	Korrelation p/r	p
Alter			0.138 ^{&}	.024
Geschlecht	Weiblich	5.66(1.26)		.156 [§]
	Männlich	5.44(1.22)		
ASA-Status	ASA ≤II	5.72(1.12)		.011[§]
	ASA ≥III	5.34(1.32)		
Abdominell Voroperiert	ja	5.63(1.30)		.101 [§]
	nein	5.38(1.13)		
Z.n. Chemotherapie	ja	5.56(1.38)		.694 [§]
	nein	5.50(1.13)		
Z.n. Radiotherapie	ja	5.67(1.19)		.430 [§]
	nein	5.50(1.25)		
Anzahl der Vorerkrankungen			-0.013 ^{&}	.834
Diabetes mellitus	ja	5.32(1.12)		.177 [§]
	nein	5.58(1.12)		
Raucherstatus	ja	5.30(1.24)		.003[§]
	nein	5.75(1.20)		
Alkoholkonsum	ja	5.53(1.26)		.905 [§]
	nein	5.52(1.22)		
Diagnose	maligne	5.52(1.25)		.975 [§]
	benigne	5.53(1.20)		
	entzündlich	5.21(1.20)		.160 [§]
	Nicht-entzündlich	5.56(1.24)		
NRS-2002	<3	5.32(1.18)		.064 [§]
	≥ 3	5.62(1.26)		
BMI			-0.004 ^{&}	.952
Gewichtsverlust >5% in 6 Monate	ja	5.39(1.22)		.152 [§]
	nein	5.62(1.25)		
Reduzierte Nahrungsaufnahme	ja	5.15(1.27)		.429 [§]
	nein	5.56(1.26)		
Malnutrition (GLIM criteria)	ja	5.45(1.31)		.419 [§]
	nein	5.58(1.19)		
CT SMI (cm ² /m ²)			-0.046 ^{&}	.541
Sarkopenie	ja	5.55(1.33)		.756 [§]
	nein	5.49(1.09)		
Sarkopene Adipositas	ja	5.63(1.24)		.798 [§]
	nein	5.51(1.21)		
CT VAT area (cm ²)			0.052 ^{&}	.488

Viszerale Adipositas	ja	5.68(1.11)		.062 [§]
	nein	5.35(1.29)		
Hämoglobin [mg/dl]			0.012 [#]	.843
Leukozyten [G/l]			-0.158 ^{&}	.009
Thrombozyten [G/l]			-0.105 ^{&}	.087
Kreatinin [mg/dl]			-0.008 ^{&}	.892
Bilirubin [mg/dl]			-0.024 ^{&}	.704
Albumin [g/dl]			0.027 ^{&}	.672
Quick [%]			-0.064 ^{&}	.317
Symbols: [§] Man-Whitney-U Test, [§] Students t Test, [#] Pearson r, ^{&} Spearman ρ ASA: American Society of Anesthesiologists risk classification, NRS: Nutritional risk score, CT: computertomografisch, BMI: Body mass index, GLIM: Global Leadership Initiative of Malnutrition, SMI: Skeletal muscle index, VAT: visceral adipose tissue				

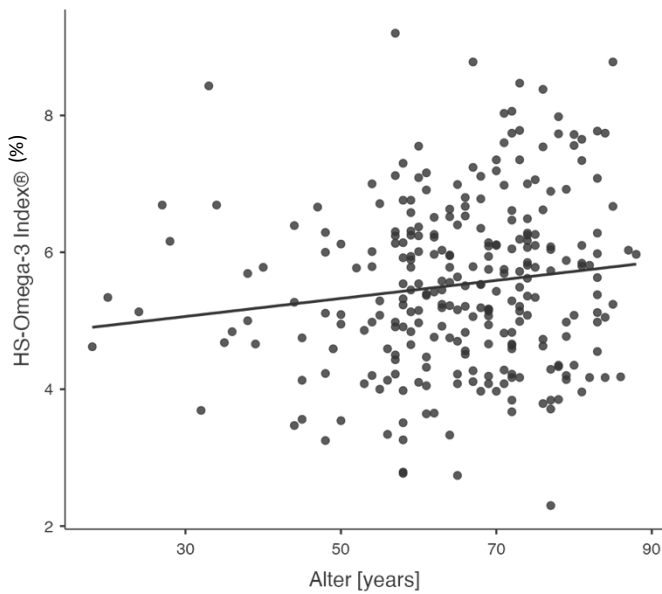


Abbildung 8 Streudiagramm, illustriert den Zusammenhang zwischen Alter (Jahren) und dem HS-Omega-3 Index®, die Neigung der Korrelationslinie gibt die Tendenz an, wie sich die Daten zueinander verhalten

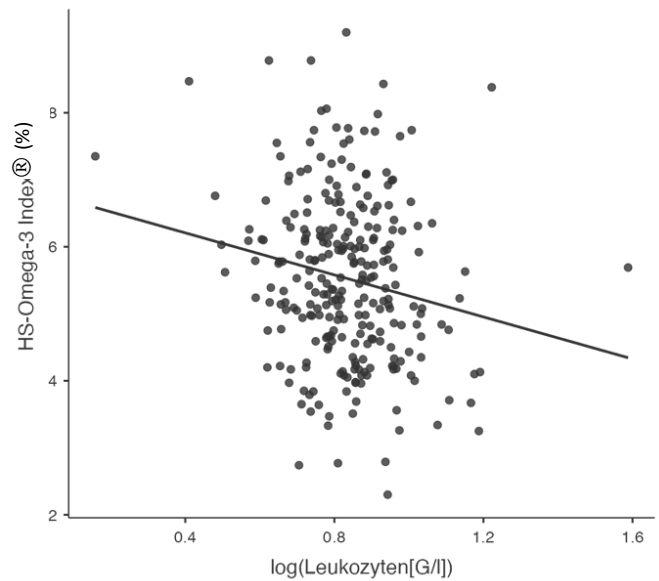


Abbildung 9 Streudiagramm, illustriert den Zusammenhang zwischen Leukozyten(G/l) und dem HS-Omega-3 Index®. Leukozyten hier logarithmiert, um eine Normalverteilung zu erreichen

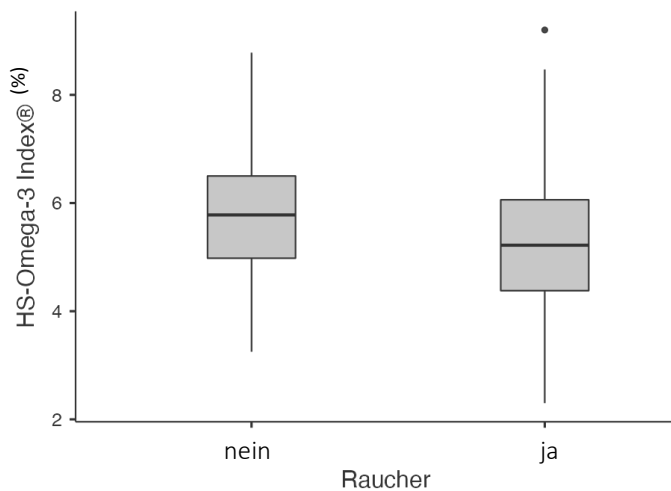


Abbildung 10 Box-plot, illustriert die Unterschiedliche Verteilung des HS-Omega-3 Index® bei der Gruppierung nach Raucherstatus

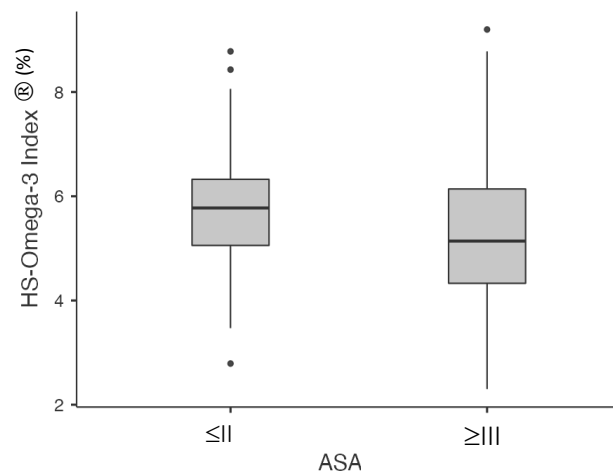


Abbildung 11 Box-plot, illustriert die unterschiedliche Verteilung des HS-Omega-3 Index® bei der Gruppierung nach ASA-Status

Tabelle 12 Korrelation der postoperativen Parameter mit dem HS-Omega-3 Index®

HS-Omega-3 Index®		MW(SD)/M[25.P-75.P]	Korrelation p	p
Jegliche postoperative Komplikation (30d)	ja	5.47(1.27)		.423 [§]
	nein	5.59(1.21)		
Chirurgische Komplikation (30d)	ja	5.49(1.25)		.699 [§]
	nein	5.55(1.24)		
schwerwiegendste CD 5 (Tod)	Ja	5.58(.984)		.912 [§]
	nein	5.52(1.25)		
CD ≥3	ja	5.39(1.25)		.350 [§]
	nein	5.56(1.24)		
Re-operation	Ja	5.61(1.43)		.721 [§]
	nein	5.52(1.22)		
Dauer Intensivstationspflichtigkeit			-0.050 ^{&}	.419
Postoperative Krankenhausverweildauer (Verstorbene exkludiert)			-0.003 ^{&}	.960
Gewichtsverhalten innerhalb 30d			0.070 ^{&}	.267
Symbols: [§] Man-Whitney-U Test, [§] Students t Test, ^{&} Spearman Korrelation p CD: Clavien-Dindo, d: Tage				

5.4 Outcome Parameter postoperative Komplikationen

5.4.1 Univariate Analyse

Um die primäre Fragestellung erörtern zu können, wurde eine logistische Regression angefertigt (Tabelle 13). Die abhängige Variable stellt das Auftreten einer chirurgischen Komplikation nach der CD-Klassifikation ≥ 3 dar, es wurde auf den HS-Omega-3 Index® getestet.

Die berechnete Odds Ratio beträgt 0.89, somit ist eine inverse Assoziation zu sehen, welche impliziert, dass es eine höhere Chance eine schwerwiegende chirurgische Komplikation zu erleiden mit einem abnehmendem HS-Omega-3 Index® gibt. Da jedoch das 95%-Konfidenzintervall (0.70-1.13) den Wert 1 einschließt, kann die Odds Ratio nicht als signifikant unterschiedlich von 1 betrachtet werden. Zudem ist der beobachtete Zusammenhang nicht signifikant ($p=0.349$). Somit kann zusammengefasst gesagt werden, dass basierend auf dieser logistischen Regression keine signifikante Assoziation zwischen dem HS-Omega-3 Index® und dem Auftreten einer chirurgischen Komplikation ≥ 3 nach der CD-Klassifikation festgestellt werden konnte. In Abbildung 12 ist die Verteilung des HS-Omega-3 Index®, aufgeteilt nach dem Auftreten einer chirurgischen Komplikation ≥ 3 nach der CD-Klassifikation, in Box-plots visualisiert. Abbildung 13 zeigt die logistische Regression.

Tabelle 13 Univariate Logistische Regression abhängige Variable $CD \geq 3$, Kovariante HS-Omega-3 Index®

Prädiktor	Schätzung	Std.- fehler	OR	95%KI		p
				LL	UL	
Konstante	-.668	.677	0.51	0.14	1.93	.324
HS-Omega-3 Index®	-.114	.122	0.89	0.70	1.13	.349
OR: Odds' ratio, KI: Konfidenzintervall, LL: lower limit; UP: upper limit						

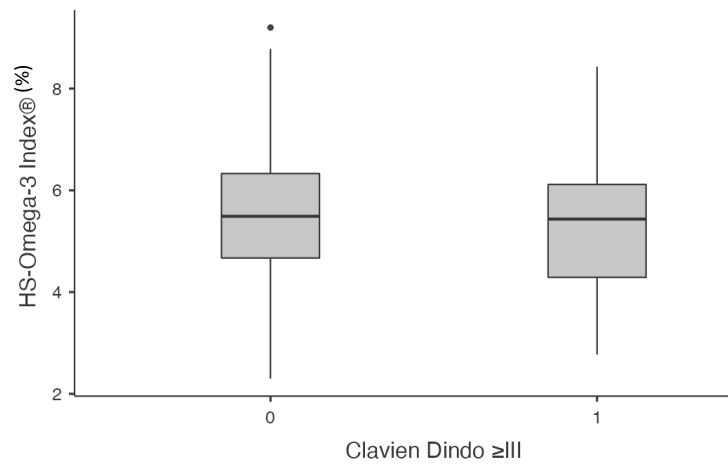


Abbildung 12 Box-plots; HS-Omega-3 Index® aufgeteilt nach CD-Klassifikation ≥ 3

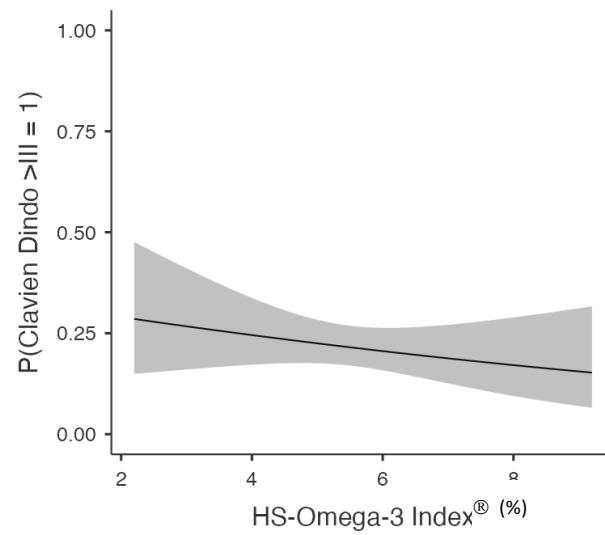


Abbildung 13 Diagramm der logistischen Regression abhängige Variable $CD \geq 3$, Kovariante HS-Omega-3 Index®

5.4.2 Multivariate Analyse

Im nächsten Schritt wird die logistische Regression für mögliche Confounder adjustiert, welche einen Einfluss auf den HS-Omega-3 Index® und die postoperativen Komplikationen haben könnten. Bei einer Anzahl von n=58 PatientInnen, welche eine Komplikation ≥ 3 nach CD-Klassifikation hatten, werden 5 weitere Confounder ausgewählt, darunter Sarkopenie und viszerale Adipositas. Die Analyse dieser Körperkompositionsparametern konnte nicht bei allen 58 PatientInnen durchgeführt werden aufgrund von fehlenden CT-Aufnahmen, daher sind diese Parameter der Körperzusammensetzung nicht für alle PatientInnen verfügbar. Somit reduziert sich die Anzahl der PatientInnen welche eine Komplikation CD Klassifikation ≥ 3 hatten auf n=45 und es werden 5 bzw. 4 weitere Confounder gewählt. Diese sind Alter (Jahre), positiver Raucherstatus, Sarkopenie und viszerale Adipositas. Diese wurden aufgrund ihrer Relevanz bezüglich vermehrter postoperativer Komplikationen ausgewählt.

Die multivariate Analyse (Tabelle 14) ergibt eine Odds Ratio von 0.72, was bedeutet, dass die Wahrscheinlichkeit, eine chirurgische Komplikation ≥ 3 nach CD-Klassifikation zu erleiden, mit abnehmendem HS-Omega-3 Index® zunimmt. Das 95% Konfidenzintervall reicht von 0.53-0.98. Da dieses Intervall die 1 nicht einschließt, wird die Odds Ratio als signifikant unterschiedlich von 1 angesehen. Der p-Wert von 0.037 in der multivariaten Analyse zeigt einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem HS-Omega-3 Index® und einer chirurgischen Komplikation ≥ 3 nach CD-Klassifikation auf.

Zusammenfassend zeigt das Ergebnis der multivariaten Analyse, dass der HS-Omega-3 Index® einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Ergebnis hat, während dies in der univariaten Analyse nicht der Fall war (siehe Tabelle 15). Dies deutet darauf hin, dass die Beziehung zwischen dem HS-Omega-3 Index® und dem Outcome chirurgischer Komplikation ≥ 3 nach CD-Klassifikation von weiteren Variablen beeinflusst wird. Unter Berücksichtigung dieser, scheint ein Zusammenhang zwischen einem niedrigen HS-Omega-3 Index® und dem vermehrten Auftreten von chirurgischen Komplikationen ≥ 3 nach CD-Klassifikation zu bestehen.

Tabelle 14 Multivariate Logistische Regression Abhängige Variable CD-Klassifikation ≥ 3

Prädiktor	Schätzung	Std.- fehler	OR	95% KI		p
				LL	UL	
Konstante	-0.56	1.34	0.57	0.04	7.89	.676
HS-Omega-3 Index®	-0.33	0.16	0.72	0.53	0.98	.037
Alter (Jahre)	0.01	0.02	1.01	0.98	1.05	.563
Raucherstatus ja	0.02	0.37	1.02	0.50	2.08	.968
Sarkopenie	0.34	0.39	1.41	0.66	2.99	.378
Viszerale Adipositas	0.74	0.38	2.10	0.99	4.44	.051
OR: Odds' ratio; KI: Konfidenzintervall; LL: lower limit; UP: upper limit						

Tabelle 15 Vergleich der logistischen Regression univariat und multivariat

OR _{univariat} [95%KI]	0.89 [0.70-1.13]	P=.349
OR _{multivariat} *[95%KI]	0.72 [0.53-0.98]	P=.037
OR: Odds' ratio; KI: Konfidenzintervall		

*adjustier für Alter, Sarkopenie, Viszerale Adipositas, Raucherstatus

5.5 Outcome Parameter postoperativer Gewichtsverlauf

In Tabelle 16 sind die Ergebnisse einer linearen Regressionsanalyse der Gewichtsdyamik innerhalb 30 Tage postoperativ und der unabhängigen Variable des HS-Omega-3 Index® gezeigt. Der Regressionskoeffizient beträgt 0.005 mit einem Standardfehler von 0.004. Da die 0 innerhalb des 95%-Konfidenzintervalls enthalten ist der Regressionskoeffizient nicht als signifikant anzusehen. Ebenso gibt p mit 0.163 an, dass der geschätzte Koeffizient nicht statistisch signifikant ist, was zur Schlussfolgerung hat, dass dieses Modell die Ablehnung der Nullhypothese (kein Effekt) nicht zulässt. In Abbildung 14 ist der Zusammenhang zwischen dem postoperativen Gewichtsverhalten dem HS-Omega-3 Index® durch ein Streudiagramm visualisiert.

Tabelle 16 Lineare Regression abhängige Variable Prozentuale Gewichtsdyamik

Prädiktor	Schätzung	Std.-fehler	95% KI		t	p
			LL	UL		
Konstante	-0.105	0.021	-1.451	-0.064	-5.09	<.001
HS-Omega-3 Index®	0.005	0.004	-0.002	0.012	140	.163
KI: Konfidenzintervall, LL: lower limit; UP: upper limit						

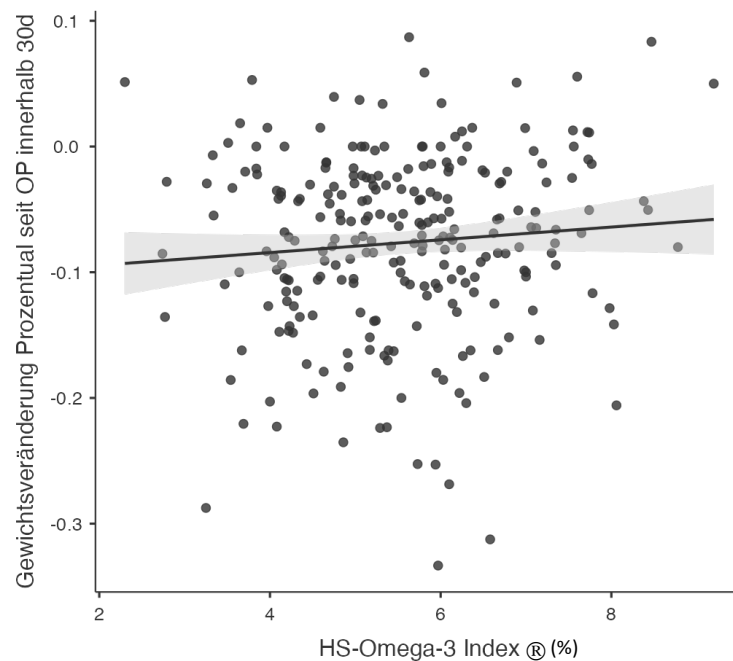


Abbildung 14 Streudiagramm, illustriert den Zusammenhang zwischen dem prozentualen Gewichtsverhalten postoperativ und dem HS-Omega-3 Index®

6 Diskussion

6.1 Zusammenfassung der Ergebnisse und Interpretation

Unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien konnten innerhalb des Zeitraums 01/2021-03/2023 269 PatientInnen, davon 61% Männer und einem durchschnittlichen Alter von 66 Jahren [58.0-74.0], in die Studie eingeschlossen werden. Der mittlere präoperative HS-Omega-3 Index® beträgt 5.5% (1.2). 81% der Teilnehmenden wurde aufgrund einer malignen Erkrankung operiert. Nach der Operation blieben die PatientInnen 14.0 Tage [10.0-22.0] im Krankenhaus. Bei 37.9% trat eine chirurgische Komplikation auf. Bei 21.6% der Personen trat eine schwerwiegende Komplikation ($CD \geq 3$) auf. Die durchschnittliche Gewichtsveränderung der PatientInnen innerhalb der 30 Tage postoperativ betrug -7.11% [-1.1(-)2.5] des Ursprungsgewichts. Insgesamt verstarben 2.2% der PatientInnen im Verlauf des postoperativen Krankenhausaufenthaltes.

Durch die Korrelation des HS-Omega-3 Index® mit den demografischen Parametern, sowie den Laborparametern und der Analyse der Körperkompositions-Parameter war ein signifikanter Zusammenhang des HS-Omega-3 Index® nur bei den Parametern Alter ($p=.024$), ASA-Status ($p=0.011$), des Raucherstatus ($p=.003$), und der Leukozytenzahl ($p=.009$) zu sehen. Die Korrelationen der postoperativen Parameter zum HS-Omega-3 Index® zeigten hingegen keine signifikanten Ergebnisse.

In der univariaten logistischen Regression zur Beantwortung der primären Fragestellung konnte keine signifikante Assoziation zwischen dem HS-Omega-3 Index® und einer chirurgischen Komplikation ≥ 3 nach der CD-Klassifikation festgestellt werden (OR_{uv} [95%KI] = 0.89 [0.70-1.13], $p=.349$). In der multivariaten Analyse adjustiert für Alter, Sarkopenie, Viszerale Adipositas und Raucherstatus ergibt sich die OR_{mv} [95%KI] = 0.72 [0.53-0.98], $p=.037$, was bedeutet, dass je höher der HS-Omega-3 Index®, desto eher sinkt die relative Wahrscheinlichkeit für eine chirurgische Komplikation ≥ 3 nach CD-Klassifikation. Dieser Zusammenhang ist in der multivariaten Analyse signifikant. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass der HS-Omega-3 Index® einen statistisch signifikanten Einfluss auf den postoperativen Verlauf hat, wobei diese Beziehung zwischen HS-Omega-3 Index® und chirurgische Komplikation ≥ 3 nach CD-Klassifikation unter der Berücksichtigung der Adjustierungsfaktoren zustande kommt. Somit kann dieses Ergebnis als Hypothesenkonform angesehen werden.

Die lineare Regression, welche die Gewichtsdynamik innerhalb 30 Tage postoperativ in Zusammenhang mit dem HS-Omega-3 Index® untersuchte, zeigte kein statistisch signifikantes Ergebnis. Schlussfolgernd kann dieses Modell die Ablehnung der Nullhypothese (kein Effekt)

nicht zulassen. Der HS-Omega-3 Index® hatte somit keinen Einfluss auf die postoperative Gewichtsdyamik.

Die Subgruppenanalyse nach betroffenem Organsystem zeigte einen höheren HS-Omega-3 Index® bei den PankreaspatientInnen im Vergleich zu den PatientInnen mit Befund des unteren GI-Trakts (5.6% (1.2) vs. 5.3% (1.4), $p=.759$). PankreaspatientInnen hatten eine signifikant längere Operationsdauer als PatientInnen mit Befund im unteren GI-Trakt (332min (121) vs. 238min (106), $p<.001$). Bei denselben Gruppen konnte zudem ein signifikanter Unterschied bei der Länge des postoperativen Krankenhausaufenthaltes festgestellt werden (16d (12.0-22.5) vs. 10d (7.00-14.5), $p=.014$) und ein nicht signifikanter bei dem Anteil der PatientInnen, welche eine chirurgische Komplikation erlitten (41.9% vs. 25.5%, $p=.308$). PatientInnen mit Befund im oberen GI-Trakt wiesen die deutlichste Gewichtsveränderung postoperativ auf, wohingegen PatientInnen mit Befund des unteren GI-Trakts die geringste Veränderung zeigten (10.0% (8.1) vs. 4.1% (6.1), $p<.001$). Die Unterschiede anhand der Subgruppenanalyse verdeutlichen die Komplexität der Operation von Pankreaseingriffen und der damit vergesellschafteten postoperativen Krankenhausverweildauer. Der Unterschied der postoperativen Gewichtsdyamik zwischen oberem und unterem GI-Trakt könnte auf den postoperativen Nahrungsaufbau zurückzuführen sein, welcher bei Operationen im oberen GI-Trakt in der Regel langsamer vonstatten geht.

6.2 Einordnung der Ergebnisse

Die Ergebnisse der Korrelation der demografischen Daten mit dem HS-Omega-3 Index® decken sich mit den früheren Befunden von Schacky et al. (2010) [28], die gezeigt haben, dass der HS-Omega-3 Index® von verschiedenen Faktoren abhängig ist. So haben auch in unserer Population ältere Menschen einen besseren HS-Omega-3 Index®, wohingegen aktive oder ehemalige Raucher einen signifikant geringeren HS-Omega-3 Index® haben. Es konnte außerdem gezeigt werden, dass mit steigendem HS-Omega-3 Index® die Leukozytenzahl im präoperativen Blutbild geringer ausfiel. Diese Ergebnisse stimmen überein mit den Ergebnissen von Mohsen et al. 2023 [34] die zeigten, dass Omega-3-FS Entzündungsparameter im Blut, unter anderem Leukozyten, senken.

Aus der Literatur ist zu entnehmen, dass Omega-3-FS eine antientzündliche wie auch eine proregenerative Wirkung haben [9], [25], [26], [29], [33], [35]. Es konnte gezeigt werden, dass sie zu einer geringen Rate an Infektionen nach Leberresektionen[38], sowie zu weniger Komplikationen [39], [40], [41] und zu einer kürzeren Krankenhausverweildauer [37], [39], [41] nach Operationen führen. Im Gegensatz hierzu konnte jedoch in dieser Studie keine

Auswirkung des HS-Omega-3 Index® bezüglich der Krankenhausverweildauer festgestellt werden, ähnlich der Studien von Langlois et al., 2017, Y. Shen et al., 2023 und Song et al., 2015 [37], [39], [41].

In der Korrelationsanalyse des HS-Omega-3 Index® zu postoperativen Outcome Parametern konnte kein Einfluss des HS-Omega-3 Index® auf die postoperative Gewichtsdyamik, Krankenhaussterblichkeit, Re-operationsrate oder die postoperative Intensivstationspflichtigkeit und die Mortalität ermittelt werden. Diese Ergebnisse stimmen überein mit den Forschungsergebnissen von Xiao et al., 2021 [38], welcher ähnliche Ergebnisse angab.

Eine geringere Rate an postoperativen Komplikationen konnten Adiamah et al. 2019 und Song et al., 2015 [39], [40] bei einer Gabe von Omega-3-haltiger Immunnutrition nachweisen. Shen et al., 2023 [41] konnte eine geringere Rate an Komplikationen bei einer Omega-3-FS-Substitution nach einer Darmresektion aufzeigen. Im Gegensatz zu diesen Forschungsergebnissen zeigte die Korrelationsanalyse des HS-Omega-3 Index® mit postoperativen Komplikationen keinen Zusammenhang. Auch in der univariaten Regressionsanalyse zum HS-Omega-3 Index® und postoperativen Komplikationen wurden keine signifikanten Unterschiede festgestellt. In der multivariaten Regressionsanalyse, adjustiert für Alter, Raucherstatus, Sarkopenie und Viszeraler Adipositas, konnte jedoch ein signifikanter Einfluss des HS-Omega-3 Index® auf postoperative Komplikationen ≥ 3 nach der CD-Klassifikation gezeigt werden. Der zu untersuchende Outcome Parameter einer schwerwiegenden Komplikation (≥ 3 nach der CD-Klassifikation) wurde bisher in früheren Studien noch nicht untersucht.

6.3 Diskussion der Methoden

Studiendesign und Population

Bei dieser Studie handelte es sich um eine monozentrische prospektive Beobachtungsstudie. Innerhalb eines Zeitraums von zwei Jahren konnten 274 PatientInnen in die Studie eingeschlossen werden, von denen fünf exkludiert wurden. Hinsichtlich der Größe des Kollektivs liegt die Studie im oberen Bereich im Vergleich zu anderen Studien, die sich vor allem interventionell mit den Effekten von Omega-3-FS auf postoperative Parameter beschäftigten. So hat Xiao et al., 2021 [38] in der Metaanalyse 5 RCTs eingeschlossen, welche jeweils eine Teilnehmeranzahl von 16-302 Teilnehmern hatten, Yu et al., 2018 [36] 9 RCTs mit 40-132 Teilnehmenden, Thao & Wang, 2018 [35] 16 RCTs mit je 30-203 Teilnehmenden und in der Beobachtungsstudie von Y. Shen et al., 2023 [41] wurden 186 Teilnehmende eingeschlossen.

Das Alter und der BMI der PatientInnen ist ähnlich derer Studien [34], [35], [36], welche sich mit einer viszeralchirurgischen Kohorte befassen.

Für die Klassifizierung der postoperativen Komplikationen wurden der CD-Klassifikation genutzt, welche auch in anderen internationalen Studien [41], [109], Verwendung findet.

Das PatientInnenkollektiv war hinsichtlich der Operationsindikation und der Vorerkrankungen im Schnitt repräsentativ für eine viszeralchirurgische Kohorte. Laut den von Baum et al. 2019 [8] aufgearbeiteten Daten zu Komplikationen und Sterblichkeit nach viszeralchirurgischen Operationen in Deutschland, lag die Rate an schwerwiegenden Komplikationen (Definition siehe Kapitel 1.2) bei komplizierten gastrointestinalen und hepatobiliären Operationen zwischen 24.3-37.8%. In der Kohorte dieser Studie lag die Rate an schwerwiegenden Komplikationen (CD-Klassifikation ≥ 3) bei 21.6%. Die Klassifikation für eine schwerwiegende Komplikation wurde jedoch unterschiedlich gewählt, wodurch Abweichungen erklärbar sein können. Die Krankenhaussterblichkeit lag in der vorliegenden Kohorte 2.2% vs. 1.9% im deutschlandweiten Vergleich. Im Vergleich der Daten zu Komplikationen ist somit eine Übereinstimmung erkennbar.

Zur Population ist anzumerken, dass die Hauptdiagnose der Teilnehmenden ein großes viszeralchirurgisches Spektrum abdeckte. So wurden sowohl PatientInnen mit einer Pankreaskopfresektion nach Whipple-Kausch als auch eine einfache Cholezystektomie eingeschlossen, welche im Hinblick auf mögliche Komplikationen sicherlich große Unterschiede aufweisen.

Datenerhebung

Trotz des standardisierten Fragebogens ist kritisch anzumerken, dass obwohl auf eine einheitliche Erhebung mit standardisiertem Fragebogen Wert gelegt wurde, individuelle Unterschiede nicht ausgeschlossen werden können. Die Daten wurden prospektiv sowie ein Teil auch retrospektiv erhoben. Unter den retrospektiv erhobenen Daten konnten manche Merkmale nicht immer nachvollzogen werden. Aufgrund dessen und durch die nicht bei allen Teilnehmenden vollständig mögliche Datenerhebung, z.B. durch fehlende CT-Aufnahmen oder Nichterreichbarkeit für das Follow-up Gespräch, fehlen vereinzelt Daten. Bei fehlenden Angaben einer Variable, wurde diese als nicht vorhanden gewertet: Dadurch wurde das Kollektiv bezüglich mancher Parameter reduziert und nicht immer 269 Werte inkludiert. Die Autorin dieser Arbeit wurde durch Fachpersonal der Radiologie zur Auswahl der CT-Bilder für die Auswertung der Körperkompositionsparameter geschult. Je nach Verfügbarkeit der CT-Aufnahmen stimmte die Schichtdicke der Bilder und Kontrastmittelphase nicht immer überein. Dadurch kann es zu geringen Abweichungen innerhalb der CT-Bild Auswertung gekommen sein.

Datenbank

Die in Microsoft Excel dokumentierte Datenbank wurde nach neuer Rekrutierung von PatientInnen aktualisiert. Kritisch anzumerken ist, dass die Excel-Tabelle zu Beginn der Datenerhebung nicht entsprechend formatiert war, um sie in ein Statistikprogramm einpflegen zu können. Daher wurde nach Abschluss der Datenerhebung die Tabelle erneuert und neu formatiert. Dies geschah nach bestem Wissen und Gewissen, dennoch sind Übertragungs- oder Formatierungsfehler nicht auszuschließen.

Statistische Methoden

Die angewandten statistischen Tests wie lineare und logistische Regressionsanalysen, T-test und Korrelationskoeffizienten Spearman und Pearson sind weit verbreitete und viel genutzte Tests, um vergleichbare Fragestellungen zu untersuchen.

Omega-3 Index

Grundsätzlich zeigt sich in Studien über Omega-3-FS-Präparate eine große Heterogenität hinsichtlich der Art der Verabreichung, der Dosierung, der Dauer der Verabreichung und der Messverfahren der Omega-3-FS. So ist es fraglich, ob Studien, welche ausschließlich eine kurzzeitige Substitution beobachteten, reproduzierbare Ergebnisse liefern können. So zeigen beispielsweise Interventionsstudien zur kardialen Gesundheit keinen Zusammenhang zwischen besserem Omega-3 Index und niedrigerer kardialer Mortalität, wohingegen epidemiologische Studien Unterschiede im Outcome aufzeigen [22]. Dies kann unter anderem dadurch erklärbar sein, dass in den meisten Interventionsstudien keine Rücksicht auf den Ausgangs-Omega-3 Index genommen wurde, jedoch die Omega-3 Substitution für alle Teilnehmenden in gleicher Dosierung erfolgt. Es ist nicht zu erwarten, dass dadurch alle Teilnehmenden gleich viel profitieren, wodurch die Validität und Reproduzierbarkeit solcher Studien in Frage gestellt werden sollte. Auch durch ein Studienkollektiv mit einem durchschnittlich hohen Omega-3-Index kann es dazu kommen, dass durch die geringe Steigerung, die durch eine Substitution erreicht werden kann [22], ein geringerer Effekt der Omega-3-FS erzielt wird.

Ein weiteres Beispiel liefert eine Studie aus dem Jahr 2018 in welcher 34 Patientinnen inkludiert waren, welche 3 Tage vor einer Operation bis maximal 14 Tage nach einer Operation enterale Ernährung mit immunmodulierenden Nährstoffen wie Arginin, Glutamin und Omega-3-FS erhielten. Die PatientInnen mit dieser Ernährung zeigten im Vergleich zur Standard-Ernährung keine nennenswerte immunmodulierende Wirkung [110]. Hier sind mehrere Punkte anzumerken. Es wurden keine Ausgangswerte für den Omega-3 Index bestimmt, die individuelle Dosierung wurde nicht angepasst und Omega-3-FS wurden nur innerhalb eines maximalen Intervalls von 17 Tagen substituiert. Daher wäre hier kein reproduzierbares Ergebnis zu erwarten gewesen. Zudem ist fraglich, inwieweit Omega-3-FS hierbei einen entscheidenden Einfluss nahmen, da sich einige der Wirkungen von Omega-3-FS erst auf längere Dauer bemerkbar machen und die Einnahme von 3 Tage vor einer Operation keinen

langfristigen Effekt erbringen kann. Darüber hinaus muss kritisch hinterfragt werden, ob Studien, welche eine immunmodulierende Ernährung mit weiteren immunmodulierenden Inhaltsstoffen zusätzlich zu Omega-3-FS, wählen, für die Untersuchung der Wirkung von Omega-3-FS herangezogen werden sollte.

Bezüglich der Verträglichkeit von Omega-3-FS Präparaten sind einige Studien aufschlussreich. In Interventionsstudien mit Hochdosis Omega-3-FS-Präparaten wurden bisher keine nachteiligen Effekte, unerwünschten Ereignisse [65] oder schlechte Verträglichkeit beobachtet. So werden diese oft als sicher und sehr gut verträglich [111] beschrieben was eine Supplementierung als wirksame, risikoarme Ernährungsmaßnahme nahe legt [25].

Um den Nutzen von Omega-3-FS zu gewährleisten und zu optimieren, sollte darauf geachtet werden, welche individuelle Dosis die ideale ist. Rücksicht sollte außerdem auf heterogene Ernährungsgewohnheiten und Bevölkerungsgruppen mit unterschiedlichen demografischen Bedingungen genommen werden [112]. Es ist wichtig, auf die Bioverfügbarkeit zu achten und zukünftig weitere physiologische Varianten zu verstehen, die den Omega-3 Index modifizieren können [66]. Uneinheitliche und nicht schlüssige Ergebnisse von RCTs schränken die Verwendung von Omega-3-FS im klinischen Alltag bisher ein [56]. Eine Option für zukünftige Studien wäre somit, zuvor den Ausgangs-Omega-3 Index zu bestimmen, um die Dosis individuell festzulegen. Die Verwendung des HS-Omega-3 Index® zur Omega-3 Index Analytik ist als objektivierbarer und standardisierter Omega-3 Index in zukünftigen Studien eine naheliegende Wahl um eine bessere Vergleichbarkeit von Studien zu erreichen.

6.4 Limitationen

Wie auch schon von Berliner et al. 2019 [64] angemerkt, ist auch in dieser Studie ein potenziell limitierender Faktor der homogen niedrige und nahe beieinander liegende HS-Omega-3 Index® des Kollektiv. Es ist keine große Bandbreite vorhanden, was ein Grund dafür sein kann, dass wenige signifikante Ergebnisse gefunden wurden. Wie bereits in Kapitel 5.3 erwähnt, war zudem die Studienpopulation hinsichtlich Grunderkrankung, Art der Operation und Operationstechnik sehr heterogen. Um differenzierte Aussagen über die Auswirkungen von Omega-3-FS zu treffen, ist eine größere Population innerhalb der Subgruppen erforderlich.

Standortbedingt handelte es sich bei der Mehrzahl der Studienteilnehmenden um eine ethnisch homogene europäische Kohorte mit überwiegend deutscher Herkunft. Eine adäquate Repräsentation verschiedener Ethnien ist daher nicht gewährleistet. Darüber hinaus wurde bei Patientinnen nicht in prä- und postmenopausal unterschieden, wodurch auch hier keine

differenzierten Angaben gemacht werden können. Ob die Ethnie sowie die Menopause Unterschiede erbracht hätte, bleibt somit unklar.

6.5 Abschließende Diskussion und Ausblick

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass unter Berücksichtigung der Faktoren Raucherstatus, Alter, bestimmter Körperkompositionsparameter und den damit verbundenen Erkrankungen wie einer Sarkopenie und einer viszeralen Adipositas, der HS-Omega-3 Index® einen Einfluss auf das Auftreten von postoperativen chirurgischen Komplikationen ≥ 3 nach CD-Klassifikation nimmt. So sinkt die Chance für eine chirurgische Komplikation ≥ 3 nach CD-Klassifikation mit steigendem HS-Omega-3 Index®. Dies bedeutet, dass sich ein höherer HS-Omega-3 Index® protektiv bezüglich viszeralchirurgischer Komplikationen auswirkt. Somit könnte der HS-Omega-3 Index® in Zukunft bei der präoperativen Risikoevaluation von PatientInnen vor elektiven abdominalen Eingriffen genutzt werden und ggf. eine präoperative Substitution von Omega-3-FS-Präparaten eingeleitet werden.

Das Anwendungspotenzial von DHA und EPA im Hinblick auf Prävention und Behandlung von Erkrankungen in verschiedensten Bereichen ist breit gefächert. Es gibt gute Belege dafür, dass DHA und EPA eine sichere [25], [65], [111] und ökonomische Behandlung darstellen [113]. Um den Nutzen von Omega-3-FS zu gewährleisten und zu optimieren, sind weitere gut konzipierte Interventions- und Beobachtungsstudien erforderlich, um die Wirkungen von DHA und EPA korrekt und validierbar zu ermitteln. Zukünftige Interventionsstudien sollten stärker auf personalisierten Ansätzen für die Verabreichung von DHA und EPA ausgelegt sein, um den maximalen klinischen Nutzen zu erzielen. Kenntnisse und die Beachtung ernährungsphysiologischer und medizinischer Bedürfnisse von PatientInnen sind wichtig, um eine optimale Verwendung von Omega-3-FS zu ermitteln [113].

In weiteren Schritten und einer möglichen weiteren Auswertung der Daten dieser Studie für zukünftige Fragestellungen könnten die PatientInnen nach Art der Operation aufzuteilen und getrennt zu den postoperativen Parametern untersucht werden. Eine größere und homogenere Studienpopulation in Bezug auf Operationen ist von Interesse, um mögliche weitere Auswirkungen von Omega-3-FS auf den postoperativen Verlauf nachzuweisen.

Randomisierte kontrollierte klinische Studien größerer Kohorten sind notwendig, um den klinischen Nutzen eines, durch präoperative Substitution von Omega-3-FS, verbesserten HS-Omega-3 Index® vor elektiven viszeralchirurgischen Operationen zu bestätigen.

7 Zusammenfassung

Der HS-Omega-3 Index® spiegelt den Anteil der entzündungshemmenden Omega-3 Fettsäuren DHA und EPA zu den Gesamtfettsäuren im Körper wider. Ziel dieser monozentrischen prospektiven Beobachtungsstudie war es, den Zusammenhang zwischen dem HS-Omega-3 Index®, postoperativen Komplikationen und Parametern der Körperzusammensetzung bei PatientInnen, die sich einer Bauchoperation unterzogen haben, zu untersuchen. Dadurch soll eine verbesserte Einschätzung des perioperativen Risikos erreicht werden.

Die Arbeitshypothese dieser Studie ist, dass sich der präoperative HS-Omega-3 Index® auf das Auftreten von insbesondere schwerwiegenden chirurgischen Komplikationen auswirkt.

Im Jahr 2023 wurden 2.466.765 Operationen am Verdauungstrakt durchgeführt. Daten aus dem Jahr 2019 zeigen eine Krankenhaussterblichkeit in Deutschland von 1,9% nach viszeralchirurgischen Eingriffen. Die Mortalität variiert je nach Art des Eingriffs zwischen 0,4% und 11,7%. Die Prävalenz schwerwiegender Komplikationen beläuft sich auf bis zu 37,8%. Es besteht ein deutlicher Bedarf zur Optimierung des prä-, peri- und postoperativen Managements, um die Mortalitäts- und Morbiditätsraten zu reduzieren.

EPA und DHA sind mehrfach ungesättigte essenzielle Omega-3 Fettsäuren, die dem Körper lebenslang zugeführt werden müssen. Der HS-Omega-3 Index® stellt den prozentualen Anteil von DHA und EPA an den Gesamtfettsäuren dar und wird aus der Erythrozytenmembran gewonnen. Es wurden bereits entzündungshemmende, blutdrucksenkende, kardioprotektiv, Ernährungszustand verbessernde, Risiko für Frühgeburtlichkeit reduzierende sowie kognitionsverbessernde Eigenschaften von Omega-3-Fettsäuren nachgewiesen. Für diese Studie wurde der Ausgangs-HS-Omega-3 Index® bestimmt und mit verschiedenen Parametern des postoperativen Verlaufs korreliert.

Unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien wurden im Zeitraum von 01/2021 bis 03/2023 insgesamt 269 PatientInnen in die Studie eingeschlossen. Diese PatientInnen mussten sich am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München einer elektiven viszeralchirurgischen Operation unterziehen. Relevante Daten wurden an drei Zeitpunkten gewonnen: prä-, peri- und postoperativ. Neben den anamnestisch erhobenen demografischen Parametern sowie den peri- und postoperativen Daten wurde nach potenziellen Zusammenhängen zwischen dem HS-Omega-3 Index® und Körperkompositionsparametern und damit verbundenen Erkrankungen wie Sarkopenie und viszeraler Adipositas gesucht.

Es wurde eine logistische Regressionsanalyse durchgeführt, um den Einfluss des HS-Omega-3 Index® auf postoperative Komplikationen zu untersuchen. In der multivariaten Analyse konnte der HS-Omega-3 Index® als ein relevanter Faktor für das Auftreten schwerwiegender Komplikationen identifiziert werden. Darüber hinaus wurden statistisch signifikante Korrelationen zwischen dem HS-Omega-3 Index® und Faktoren Alter, Raucherstatus, Leukozytenzahl und ASA-Status festgestellt. In der Subgruppenanalyse zu den betroffenen Organsystemen wurden Unterschiede in Bereichen der viszeralen Adipositas, Operationsdauer, Krankenhausverweildauer und postoperativer Gewichtsveränderung herausgearbeitet.

In der univariaten Regressionsanalyse zum HS-Omega-3 Index® und postoperativen Komplikationen wurden keine signifikanten Unterschiede festgestellt. Der HS-Omega-3 Index® hatte keinen Einfluss auf die postoperative Gewichtsdyamik, Krankenhaussterblichkeit, postoperative Intensivstationspflichtigkeit und Krankenhausverweildauer.

Zukünftig könnte der HS-Omega-3 Index® als modifizierbarer Faktor genutzt werden, um den Gesundheits- und Ernährungszustand von PatientInnen vor viszeralchirurgischen Eingriffen zu verbessern. Die frühzeitige Identifizierung eines reduzierten HS-Omega-3 Index® und eine darauffolgende Substitution mit Omega-3-Fettsäuren könnte dazu beitragen, postoperative Komplikationen zu verringern. Eine größere und homogenere Studienpopulation ist von Interesse, um mögliche weitere Auswirkungen des Omega-3-Fettsäuren Haushaltes auf den postoperativen Verlauf nachzuweisen.

8 Summary

The HS-Omega-3 Index® reflects the proportion of the anti-inflammatory omega-3 fatty acids DHA and EPA to the total fatty acids in the body. The aim of this monocentric prospective observational study was to investigate the relationship between the HS-Omega-3 Index®, postoperative complications and body composition parameters in patients undergoing abdominal surgery. By that, an improved assessment of perioperative risk is to be achieved.

The hypothesis of this study is that the preoperative HS-Omega-3 Index® influences the postoperative outcome, particularly the occurrence of serious surgical complications.

In 2023, 2.466.765 operations on the digestive tract were performed in Germany. Data from 2019 show a hospital mortality rate in Germany of 1.9% after visceral surgery. Depending on the operation, mortality varies between 0.4% and 11.7%. For instance, the prevalence of serious complications is up to 37.8% for oesophageal operations. Thus, there is a clear need to optimise pre-, peri- and post-operative management to reduce mortality and morbidity rates. EPA and DHA are polyunsaturated essential omega-3 fatty acids that must be consumed throughout life. The HS-Omega-3 Index® represents the percentage of DHA and EPA in the total fatty acids and is obtained from the erythrocyte membrane. Anti-inflammatory, blood pressure lowering, nutritional status improving, risk of premature birth reducing and cognition improving properties of omega-3 fatty acids have already been demonstrated. For this study, the baseline HS-Omega-3 Index® was detected and correlated for postoperative outcomes.

Taking into account the inclusion and exclusion criteria, 269 patients who underwent elective visceral surgery at the Klinikum rechts der Isar of the Technical University of Munich were included in the study between 01/2021-03/2023. Relevant information was obtained on three visits, one pre-, one peri- and one postoperative. In addition to the epidemiological demographic parameters collected in the medical history and the perioperative and postoperative data, potential correlations between the HS-Omega-3 Index® and body composition parameters and associated diseases such as sarcopenia and visceral obesity were investigated.

A logistic regression analysis was performed to analyze the influence of the HS-Omega-3 Index® on postoperative complications. In the multivariate analysis, the HS-Omega-3 Index® was associated with the incidence of serious complications. In addition, statistically significant correlations were found between HS-Omega-3 Index® and the factors age, smoking status, leucocyte count and ASA-Status. In the subgroup analysis of the affected compartments,

differences were identified in the areas of visceral obesity, duration of surgery, length of hospital stay and postoperative weight change.

No significant differences were found in the univariate regression analysis on postoperative complications. The HS-Omega-3 Index® had no influence on postoperative weight dynamics, hospital mortality, postoperative ICU admission and hospital length of stay.

In the future, the HS-Omega-3 Index® could be used as a modifiable risk factor to improve the health and nutritional status of patients prior to visceral surgery. Early identification of significantly reduced HS-Omega-3 Index® and subsequent omega-3 supplementation could help to reduce postoperative complications. A large and homogeneous study population is of interest in order to demonstrate any further effects of omega-3 fatty acids on the postoperative course.

9 Danksagung

Ich bedanke mich bei allen Studienteilnehmenden, die bereit waren an dieser Studie teilzunehmen und somit diese Forschungsarbeit möglich machten

Danke an meinen Betreuer Herr PD Dr. med. Philipp Neumann und an meine Mentoren Frau Dr. med. Tara Müller und Herr Dr. med. Stefan Reischl, die mir die Möglichkeit dieser Dissertation gaben und bei fachlichen und formalen Fragen immer Ansprechpartner waren

Ich möchte Herrn PD Dr. Bernhard Haller für die statistischen Beratungstermine danken

Außerdem meiner Freundin Sophie Hommel

Danke an meine Familie und meinen Freund für die allzeitliche Unterstützung

Danke an Vicky und Sophie fürs gemeinsame Dissertieren

10 Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1 VERMINDERTE MUSKELMASSE IN DEN DEFINITIONEN VON MALNUTRITION, SARKOPENIE UND KACHEXIE; FREI ÜBERSETZT UND ADAPTIERT NACH SAYER & CRUZ-JENTOFT, 2022 (SAYER & CRUZ-JENTOFT, 2022); ESPEN: EUROPEAN SOCIETY OF CLINICAL NUTRITION AND METABOLISM; EWGSOP: EUROPEAN WORKING GROUP ON SARCOPENIA IN OLDER PEOPLE; GLIM: GLOBAL LEADERSHIP INITIATIV ON MALNUTRITION; BMI= BODY-MASS-INDEX, CRP= C-REAKTIVES PROTEIN, Hb=HÄMOGLOBIN.....	19
ABBILDUNG 2 SCHAU-BILD ZUM ABLAUF DER DATENERHEBUNG	26
ABBILDUNG 3 BILDBEISPIELE DER AUSWERTUNG VON COMPUTERTOMOGRAPHISCHEN AUFNAHMEN VIA SLICEOMATIC SOFTWARE; BLAU: SAT(SUBCUTANEOUS ADIPOSE TISSUE), ROT: SMA (SCELETAL MUSCLE AREA), GELB: VAT (VISCERAL ADIPOSE TISSUE), GRÜN: IMAT (INTRAMUSCULAR ADIPOSE TISSUE); OBEN EIN BEISPIEL FÜR WENIG VAT JEDOCH VIEL SAT, UNTEN EIN BEISPIEL FÜR VIEL VAT UND WENIGER SAT. QUELLE: EIGENE BILDER	30
ABBILDUNG 4 HISTOGRAMM DER HS-OMEGA-3 INDEX® DER TEILNEHMENDEN	34
ABBILDUNG 5 KREISDIAGRAMM, AUFTEILUNG DER PATIENTINNEN NACH FÜHRENDER HAUPTDIAGNOSE. (NET: NEUROENDOKRINER TUMOR; IPMN: INTRADUKTALE PAPILLÄR-MUZINÖSE NEOPLASIE; CED: CHRONISCH ENTZÜNDLICHE DARMERKRANKUNG)...	36
ABBILDUNG 6 KREISDIAGRAMM, AUFTEILUNG NACH BETROFFENEM ORGANSYSTEM DER FÜHRENDEN HAUPTDIAGNOSE; (GI: GASTROINTESTINAL).....	42
ABBILDUNG 7 BOX-PLOTS; HS-OMEGA-3 INDEX® AUFGETEILT ANHAND DER HAUPTDIAGNOSE IN DIE VERSCHIEDENEN ORGANSYSTEMEN. (GI: GASTROINTESTINAL)	43
ABBILDUNG 8 STREUDIAGRAMM, ILLUSTRIERT DEN ZUSAMMENHANG ZWISCHEN ALTER (JAHREN) UND DEM HS-OMEGA-3 INDEX®, DIE NEIGUNG DER KORRELATIONS-LINIE GIBT DIE TENDENZ AN, WIE SICH DIE DATEN ZUEINANDER VERHALTEN	48
ABBILDUNG 9 STREUDIAGRAMM, ILLUSTRIERT DEN ZUSAMMENHANG ZWISCHEN LEUKOZYTEN(G/L) UND DEM HS-OMEGA-3 INDEX®. LEUKOZYTEN HIER LOGARITHMIERT, UM EINE NORMALVERTEILUNG ZU ERREICHEN	48
ABBILDUNG 10 BOX-PLOT, ILLUSTRIERT DIE UNTERSCHIEDLICHE VERTEILUNG DES HS-OMEGA-3 INDEX® BEI DER GRUPPIERUNG NACH RAUCHERSTATUS	48
ABBILDUNG 11 BOX-PLOT, ILLUSTRIERT DIE UNTERSCHIEDLICHE VERTEILUNG DES HS-OMEGA-3 INDEX® BEI DER GRUPPIERUNG NACH ASA-STATUS	48
ABBILDUNG 12 BOX-PLOTS; HS-OMEGA-3 INDEX® AUFGETEILT NACH CD-KLASSIFIKATION ≥ 3	51
ABBILDUNG 13 DIAGRAMM DER LOGISTISCHEN REGRESSION ABHÄNGIGE VARIABLE CD ≥ 3 , KOVARIANTE HS-OMEGA-3 INDEX® ...	51
ABBILDUNG 14 STREUDIAGRAMM, ILLUSTRIERT DEN ZUSAMMENHANG ZWISCHEN DEM PROZENTUALEN GEWICHTSVERHALTEN POSTOPERATIV UND DEM HS-OMEGA-3 INDEX®	54

11 Tabellenverzeichnis

TABELLE 1 OMEGA-3-FS-GEHALT VERSCHIEDENER LEBENSMITTEL UND BERECHNETE BENÖTIGTE MENGE DER TÄGLICHEN ZUFUHR, UM TAGES-ZIELWERTE ZU ERREICHEN [18], [20], [21]	8
TABELLE 2 EINSCHLUSSKRITERIEN ZUR STUDIENTEILNAHME	24
TABELLE 3 AUSSCHLUSSKRITERIEN ZUR STUDIENTEILNAHME	25
TABELLE 4 CLAVIEN-DINDO KLASSIFIKATION; ÜBERSETZT NACH DINDO ET AL. 2004 [104].....	31
TABELLE 5 DESKRIPTIVE STATISTIK DER PRÄOPERATIVEN PARAMETER	35
TABELLE 6 PATIENTINNENKOLLEKTIV AUFGETEILT NACH FÜHRENDER HAUPTDIAGNOSE.....	37
TABELLE 7 PERIOPERATIVE PARAMETER	39
TABELLE 8 POSTOPERATIVE PARAMETER	41
TABELLE 9 PARAMETER AUFGETEILT NACH FÜHRENDER HAUPTDIAGNOSE; PRÄOPERATIVE PARAMETER	44
TABELLE 10 PARAMETER AUFGETEILT NACH FÜHRENDER HAUPTDIAGNOSE; POSTOPERATIVE PARAMETER.....	44
TABELLE 11 KORRELATION MIT HS-OMEGA-3 INDEX®	46
TABELLE 12 KORRELATION DER POSTOPERATIVEN PARAMETER MIT DEM HS-OMEGA-3 INDEX®	49
TABELLE 13 UNIVARIATE LOGISTISCHE REGRESSION ABHÄNGIGE VARIABLE $CD \geq 3$, KOVARIANTE HS-OMEGA-3 INDEX®	50
TABELLE 14 MULTIVARIATE LOGISTISCHE REGRESSION ABHÄNGIGE VARIABLE CD -KLASSIFIKATION ≥ 3	53
TABELLE 15 VERGLEICH DER LOGISTISCHEN REGRESSION UNIVARIAT UND MULTIVARIAT	53
TABELLE 16 LINEARE REGRESSION ABHÄNGIGE VARIABLE PROZENTUALE GEWICHTSDYNAMIK.....	54

12 Literaturverzeichnis

- [1] W. S. Harris and C. Von Schacky, "The Omega-3 Index: A new risk factor for death from coronary heart disease?," *Prev Med (Baltim)*, vol. 39, no. 1, pp. 212–220, Jul. 2004, doi: 10.1016/j.ypmed.2004.02.030.
- [2] "HS-Omega-3 Index - Omegametrix." Accessed: Feb. 07, 2024. [Online]. Available: https://www.omegametrix.eu/hs_omega_3_index.php
- [3] C. N. Serhan, "Novel Lipid Mediators and Resolution Mechanisms in Acute Inflammation: To Resolve or Not?," *Am J Pathol*, vol. 177, no. 4, p. 1576, 2010, doi: 10.2353/AJPATH.2010.100322.
- [4] C. N. Serhan, S. Libreros, and R. Nshimiyimana, "E-series resolvins: metabolism, biosynthesis and critical role of stereochemistry of specialized pro-resolving mediators (SPMs) in inflammation-resolution: Preparing SPMs for long COVID-19, human clinical trials, and targeted precision nutrition," *Semin Immunol*, vol. 59, Jan. 2022, doi: 10.1016/J.SMIM.2022.101597.
- [5] J. Dalli *et al.*, "Human sepsis eicosanoid and pro-resolving lipid mediator temporal profiles: correlations with survival and clinical outcomes," *Crit Care Med*, vol. 45, no. 1, p. 58, Jan. 2017, doi: 10.1097/CCM.0000000000002014.
- [6] S. K. Orr, K. L. Butler, D. Hayden, R. G. Tompkins, C. N. Serhan, and D. Irimia, "Gene Expression of Proresolving Lipid Mediator Pathways Is Associated With Clinical Outcomes in Trauma Patients," *Crit Care Med*, vol. 43, no. 12, pp. 2642–2650, Dec. 2015, doi: 10.1097/CCM.0000000000001312.
- [7] S. Bundesamt, "Gesundheit Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik (DRG-Statistik) Operationen und Prozeduren der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern (4-Steller)," *Statistisches Bundesamt (Destatis)*, 2022, pp. 1–73, Sep. 2022, Accessed: Apr. 10, 2024. [Online]. Available: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Krankenhaeuser/Publikationen/Downloads-Krankenhaeuser/operationen-prozeduren-5231401217014.pdf?__blob=publicationFile
- [8] P. Baum *et al.*, "Originalarbeit Sterblichkeit und Komplikationen nach viszeralchirurgischen Operationen," *Dtsch Arztebl Int*, vol. 116, no. 44, pp. 739–746, Nov. 2019, doi: 10.3238/ARZTEBL.2019.0739.
- [9] D. S. Im, "Omega-3 fatty acids in anti-inflammation (pro-resolution) and GPCRs," *Prog Lipid Res*, vol. 51, no. 3, pp. 232–237, Jul. 2012, doi: 10.1016/J.PLIPRES.2012.02.003.
- [10] M. Cholewski, M. Tomczykowa, and M. Tomczyk, "A comprehensive review of chemistry, sources and bioavailability of omega-3 fatty acids," Nov. 04, 2018, *MDPI AG*. doi: 10.3390/nu10111662.
- [11] P. C. Calder, "Functional Roles of Fatty Acids and Their Effects on Human Health," *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, vol. 39, no. 1 Suppl, pp. 18S–32S, Sep. 2015, doi: 10.1177/0148607115595980.
- [12] T. Yue *et al.*, "Meta-analysis of omega-3 polyunsaturated fatty acids on immune functions and nutritional status of patients with colorectal cancer," Nov. 21, 2022, *Frontiers Media S.A.* doi: 10.3389/fnut.2022.945590.
- [13] Y. Zhang *et al.*, "A Narrative Review of Nutritional Therapy for Gastrointestinal Cancer Patients Underwent Surgery," *Journal of Investigative Surgery*, vol. 36, no. 1, p. 2150337, Dec. 2023, doi: 10.1080/08941939.2022.2150337.

- [14] M. Volpato and M. A. Hull, "Omega-3 polyunsaturated fatty acids as adjuvant therapy of colorectal cancer," *Cancer and Metastasis Reviews*, vol. 37, no. 2–3, pp. 545–555, Sep. 2018, doi: 10.1007/s10555-018-9744-y.
- [15] C. von Schacky, "Importance of epa and dha blood levels in brain structure and function," Apr. 01, 2021, *MDPI AG*. doi: 10.3390/nu13041074.
- [16] A. Köhler, J. Heinrich, and C. von Schacky, "Bioavailability of dietary omega-3 fatty acids added to a variety of sausages in healthy individuals," *Nutrients*, vol. 9, no. 6, Jun. 2017, doi: 10.3390/nu9060629.
- [17] P. C. Calder and P. Yaqoob, "Omega-3 polyunsaturated fatty acids and human health outcomes," *Biofactors*, vol. 35, no. 3, pp. 266–272, May 2009, doi: 10.1002/BIOF.42.
- [18] N. and A. (NDA) EFSA Panel on Dietetic Products, "Scientific Opinion on the Tolerable Upper Intake Level of eicosapentaenoic acid (EPA), docosahexaenoic acid (DHA) and docosapentaenoic acid (DPA)," *EFSA Journal*, vol. 10, no. 7, Jul. 2012, doi: 10.2903/J.EFSA.2012.2815.
- [19] Deutschen Gesellschaft für Ernährung e.V. (DGE), "Regelmäßig Fisch auf den Tisch!," *PRESSEINFORMATION der Deutschen Gesellschaft für Ernährung e.V.*, no. 09, pp. 1–3, Aug. 2016, Accessed: Apr. 10, 2024. [Online]. Available: <https://www.dge.de/fileadmin/dok/presse/meldungen/2011-2018/DGE-Pressemeldung-aktuell-0916-Fisch.pdf>
- [20] P. Singer, M. Wirth, and I. Löhlein, "Fettreiche Seefische in Konserven als Quellen von Omega-3-Fettsäuren," *Ernährung im Fokus*, vol. 14–07--08 / 14, pp. 190–197, 2014, Accessed: Apr. 09, 2024. [Online]. Available: https://www.bzfe.de/fileadmin/user_upload/eif_140708_fettreiche_seefische.pdf
- [21] B. C. Davis and P. M. Kris-Etherton, "Achieving optimal essential fatty acid status in vegetarians: current knowledge and practical implications," *Am J Clin Nutr*, vol. 78, no. 3, pp. 640S–646S, Sep. 2003, doi: 10.1093/AJCN/78.3.640S.
- [22] C. von Schacky, "Confusion about the effects of omega-3 fatty acids: Contemplation of study data taking the omega-3 index into consideration," *Internist*, vol. 60, no. 12, pp. 1319–1327, Dec. 2019, doi: 10.1007/s00108-019-00687-x.
- [23] K. D. Stark, M. E. Van Elswyk, M. R. Higgins, C. A. Weatherford, and N. Salem, "Global survey of the omega-3 fatty acids, docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid in the blood stream of healthy adults," *Prog Lipid Res*, vol. 63, pp. 132–152, Jul. 2016, doi: 10.1016/J.PLIPRES.2016.05.001.
- [24] A. Köhler, J. Heinrich, and C. Von Schacky, "Bioavailability of dietary omega-3 fatty acids added to a variety of sausages in healthy individuals," *Nutrients*, vol. 9, no. 6, Jun. 2017, doi: 10.3390/nu9060629.
- [25] A. Tan, B. Sullenbarger, R. Prakash, and J. C. McDaniel, "Supplementation with eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid reduces high levels of circulating proinflammatory cytokines in aging adults: A randomized, controlled study," *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, vol. 132, pp. 23–29, May 2018, doi: 10.1016/j.plefa.2018.03.010.
- [26] C. von Schacky, "Omega-3 index and cardiovascular health," Feb. 21, 2014, *MDPI AG*. doi: 10.3390/nu6020799.
- [27] S. V. Thuppal *et al.*, "Discrepancy between knowledge and perceptions of dietary omega-3 fatty acid intake compared with the omega-3 index," *Nutrients*, vol. 9, no. 9, Sep. 2017, doi: 10.3390/nu9090930.
- [28] C. von Schacky, "Omega-3 index and sudden cardiac death," 2010, *MDPI AG*. doi: 10.3390/nu2030375.

- [29] S. Gutiérrez, S. L. Svahn, and M. E. Johansson, "Effects of omega-3 fatty acids on immune cells," Oct. 02, 2019, *MDPI AG*. doi: 10.3390/ijms20205028.
- [30] C. M. Yates, P. C. Calder, and G. Ed Rainger, "Pharmacology and therapeutics of omega-3 polyunsaturated fatty acids in chronic inflammatory disease," *Pharmacol Ther*, vol. 141, no. 3, pp. 272–282, Mar. 2014, doi: 10.1016/J.PHARMTHERA.2013.10.010.
- [31] C. X. ZHANG *et al.*, "Effect and mechanism of omega-3 polyunsaturated fatty acids on intestinal injury in rats with obstructive jaundice," *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, vol. 25, no. 19, pp. 6077–6092, 2021, doi: 10.26355/EURREV_202110_26886.
- [32] S. D. ' Angelo, M. L. Motti, and R. Meccariello, "ω-3 and ω-6 Polyunsaturated Fatty Acids, Obesity and Cancer," 2020, doi: 10.3390/nu12092751.
- [33] C. Custodero *et al.*, "Evidence-based nutritional and pharmacological interventions targeting chronic low-grade inflammation in middle-age and older adults: A systematic review and meta-analysis," Sep. 01, 2018, *Elsevier Ireland Ltd*. doi: 10.1016/j.arr.2018.05.004.
- [34] G. Mohsen *et al.*, "Effects of Omega-3 Fatty Acids on Postoperative Inflammatory Response: A Systematic Review and Meta-Analysis," *Nutrients*, vol. 15, no. 15, Aug. 2023, doi: 10.3390/NU15153414.
- [35] Y. Zhao and C. Wang, "Effect of v-3 polyunsaturated fatty acid-supplemented parenteral nutrition on inflammatory and immune function in postoperative patients with gastrointestinal malignancy A meta-analysis of randomized control trials in China," *Medicine (United States)*, vol. 97, no. 16, Apr. 2018, doi: 10.1097/MD.00000000000010472.
- [36] J. Yu, L. Liu, Y. Zhang, J. Wei, and F. Yang, "Effects of omega-3 fatty acids on patients undergoing surgery for gastrointestinal malignancy: a systematic review and meta-analysis," *BMC Cancer*, vol. 17, no. 1, Apr. 2017, doi: 10.1186/S12885-017-3248-Y.
- [37] P. L. Langlois, G. Hardy, and W. Manzanares, "Omega-3 polyunsaturated fatty acids in cardiac surgery patients: An updated systematic review and meta-analysis," *Clin Nutr*, vol. 36, no. 3, pp. 737–746, Jun. 2017, doi: 10.1016/J.CLNU.2016.05.013.
- [38] F. Xiao, W. Han, Q. Yue, J. Ke, B. Jia, and X. Fu, "Perioperative omega-3 fatty acids for liver surgery: A meta-analysis of randomized controlled trials," *Medicine*, vol. 100, no. 27, Jul. 2021, doi: 10.1097/MD.00000000000025743.
- [39] G. M. Song *et al.*, "Immunonutrition support for patients undergoing surgery for gastrointestinal malignancy: Preoperative, postoperative, or Perioperative a Bayesian network meta-Analysis of randomized controlled trials," *Medicine (United States)*, vol. 94, no. 29, Jul. 2015, doi: 10.1097/MD.0000000000001225.
- [40] A. Adiamah, P. Skořepa, A. Weimann, and D. N. Lobo, "The Impact of Preoperative Immune Modulating Nutrition on Outcomes in Patients Undergoing Surgery for Gastrointestinal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis," *Ann Surg*, vol. 270, no. 2, pp. 247–256, Aug. 2019, doi: 10.1097/SLA.0000000000003256.
- [41] Y. Shen *et al.*, "An observational study of the effects of ω-3 polyunsaturated fatty acid-supplemented parenteral nutrition on postoperative complications in patients with Crohn's disease," *Ann Palliat Med*, vol. 12, no. 2, pp. 336–345, Mar. 2023, doi: 10.21037/APM-22-948.
- [42] B. Fougère *et al.*, "Red blood cell membrane omega-3 fatty acid levels and physical performance: Cross-sectional data from the MAPT study," *Clin Nutr*, vol. 37, no. 4, pp. 1141–1144, Aug. 2018, doi: 10.1016/J.CLNU.2017.04.005.

- [43] G. C. Chen *et al.*, “N-3 polyunsaturated fatty acids intake and risk of colorectal cancer: meta-analysis of prospective studies,” *Cancer Causes Control*, vol. 26, no. 1, pp. 133–141, Jan. 2015, doi: 10.1007/S10552-014-0492-1.
- [44] X. J. Shen, J. D. Zhou, J. Y. Dong, W. Q. Ding, and J. C. Wu, “Dietary intake of n-3 fatty acids and colorectal cancer risk: a meta-analysis of data from 489 000 individuals,” *Br J Nutr*, vol. 108, no. 9, pp. 1550–1556, Nov. 2012, doi: 10.1017/S0007114512003546.
- [45] E. Sharifi, Z. Yazdani, M. Najafi, Z. Hosseini-khah, A. Jafarpour, and A. Rafiei, “The combined effect of fish oil containing Omega-3 fatty acids and *Lactobacillus plantarum* on colorectal cancer,” *Food Sci Nutr*, Dec. 2022, doi: 10.1002/fsn3.3037.
- [46] J. Ma *et al.*, “ ω -3 and ω -6 Polyunsaturated Fatty Acids Regulate the Proliferation, Invasion and Angiogenesis of Gastric Cancer Through COX/PGE Signaling Pathway,” *Front Oncol*, vol. 12, Feb. 2022, doi: 10.3389/FONC.2022.802009.
- [47] G. Grosso *et al.*, “Role of Omega-3 Fatty Acids in the Treatment of Depressive Disorders: A Comprehensive Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials,” *PLoS One*, vol. 9, no. 5, May 2014, doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0096905.
- [48] J. K. Kiecolt-Glaser, M. A. Belury, R. Andridge, W. B. Malarkey, and R. Glaser, “Omega-3 supplementation lowers inflammation and anxiety in medical students: a randomized controlled trial,” *Brain Behav Immun*, vol. 25, no. 8, pp. 1725–1734, Nov. 2011, doi: 10.1016/J.BBI.2011.07.229.
- [49] Z. S. Tan *et al.*, “Red blood cell ω -3 fatty acid levels and markers of accelerated brain aging,” *Neurology*, vol. 78, no. 9, pp. 658–664, Feb. 2012, doi: 10.1212/WNL.0B013E318249F6A9.
- [50] J. V. Pottala, K. Yaffe, J. G. Robinson, M. A. Espeland, R. Wallace, and W. S. Harris, “Higher RBC EPA + DHA corresponds with larger total brain and hippocampal volumes: WHIMS-MRI study,” *Neurology*, vol. 82, no. 5, pp. 435–442, Feb. 2014, doi: 10.1212/WNL.0000000000000080.
- [51] C. L. Satizabal *et al.*, “Association of Red Blood Cell Omega-3 Fatty Acids With MRI Markers and Cognitive Function in Midlife: The Framingham Heart Study,” *Neurology*, vol. 99, no. 23, pp. E2572–E2582, Dec. 2022, doi: 10.1212/WNL.000000000000201296.
- [52] S. Loong, S. Barnes, N. M. Gatto, S. Chowdhury, and G. J. Lee, “Omega-3 Fatty Acids, Cognition, and Brain Volume in Older Adults,” *Brain Sci*, vol. 13, no. 9, p. 1278, Sep. 2023, doi: 10.3390/BRAINSCI13091278.
- [53] I. Bauer *et al.*, “Omega-3 supplementation improves cognition and modifies brain activation in young adults,” *Hum Psychopharmacol*, vol. 29, no. 2, pp. 133–144, 2014, doi: 10.1002/HUP.2379.
- [54] K. Lukaschek, C. Von Schacky, J. Kruse, and K. H. Ladwig, “Cognitive Impairment Is Associated with a Low Omega-3 Index in the Elderly: Results from the KORA-Age Study,” *Dement Geriatr Cogn Disord*, vol. 42, no. 3–4, pp. 236–245, Oct. 2016, doi: 10.1159/000448805.
- [55] E. M. Ammann, J. V. Pottala, J. G. Robinson, M. A. Espeland, and W. S. Harris, “Erythrocyte omega-3 fatty acids are inversely associated with incident dementia: Secondary analyses of longitudinal data from the Women’s Health Initiative Memory Study (WHIMS),” *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, vol. 121, pp. 68–75, Jun. 2017, doi: 10.1016/J.PLEFA.2017.06.006.
- [56] M. M. Pusceddu, P. Kelly, C. Stanton, J. F. Cryan, and T. G. Dinan, “N-3 Polyunsaturated Fatty Acids through the Lifespan: Implication for Psychopathology,” *Int J Neuropsychopharmacol*, vol. 19, no. 12, Dec. 2016, doi: 10.1093/IJNP/PYW078.

- [57] J. J. Williams *et al.*, "N-3 Fatty Acid Rich Triglyceride Emulsions Are Neuroprotective after Cerebral Hypoxic-Ischemic Injury in Neonatal Mice," *PLoS One*, vol. 8, no. 2, p. 56233, Feb. 2013, doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0056233.
- [58] S. N. Lim, W. Huang, J. C. E. Hall, R. E. Ward, J. V. Priestley, and A. T. Michael-Titus, "The acute administration of eicosapentaenoic acid is neuroprotective after spinal cord compression injury in rats," *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids (PLEFA)*, vol. 83, no. 4–6, pp. 193–201, Oct. 2010, doi: 10.1016/J.PLEFA.2010.08.003.
- [59] W. S. Harris, "The omega-3 index as a risk factor for coronary heart disease," *Am J Clin Nutr*, vol. 87, no. 6, Jun. 2008, doi: 10.1093/AJCN/87.6.1997S.
- [60] M. G. Filipovic *et al.*, "Whole blood omega-3 fatty acid concentrations are inversely associated with blood pressure in young, healthy adults," *J Hypertens*, vol. 36, no. 7, pp. 1548–1554, Jul. 2018, doi: 10.1097/HJH.0000000000001728.
- [61] H. Jiang *et al.*, "Omega-3 polyunsaturated fatty acid biomarkers and risk of type 2 diabetes, cardiovascular disease, cancer, and mortality," *Clin Nutr*, vol. 41, no. 8, pp. 1798–1807, Aug. 2022, doi: 10.1016/J.CLNU.2022.06.034.
- [62] S. AbuMweis, S. Jew, R. Tayyem, and L. Agraib, "Eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid containing supplements modulate risk factors for cardiovascular disease: a meta-analysis of randomised placebo-control human clinical trials," *J Hum Nutr Diet*, vol. 31, no. 1, pp. 67–84, Feb. 2018, doi: 10.1111/JHN.12493.
- [63] A. L. Catapano *et al.*, "2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias," *Eur Heart J*, vol. 37, no. 39, pp. 2999–3058, Oct. 2016, doi: 10.1093/EURHEARTJ/EHW272.
- [64] D. Berliner *et al.*, "The omega-3 index in patients with heart failure: A prospective cohort study," *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, vol. 140, pp. 34–41, Jan. 2019, doi: 10.1016/J.PLEFA.2018.11.012.
- [65] B. Heydari *et al.*, "Effect of omega-3 acid ethyl esters on left ventricular remodeling after acute myocardial infarction," *Circulation*, vol. 134, no. 5, pp. 378–391, Aug. 2016, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019949/-/DC1.
- [66] A. Sakamoto, M. Saotome, K. Iguchi, and Y. Maekawa, "Marine-Derived Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Heart Failure: Current Understanding for Basic to Clinical Relevance," *Int J Mol Sci*, vol. 20, no. 16, Aug. 2019, doi: 10.3390/IJMS20164025.
- [67] M. Barbarawi *et al.*, "Omega-3 supplementation and heart failure: A meta-analysis of 12 trials including 81,364 participants," *Contemp Clin Trials*, vol. 107, p. 106458, Aug. 2021, doi: 10.1016/J.CCT.2021.106458.
- [68] P. Middleton, J. C. Gomersall, J. F. Gould, E. Shepherd, S. F. Olsen, and M. Makrides, "Omega-3 fatty acid addition during pregnancy," *Cochrane Database Syst Rev*, vol. 11, no. 11, Nov. 2018, doi: 10.1002/14651858.CD003402.PUB3.
- [69] S. F. Olsen *et al.*, "Plasma Concentrations of Long Chain N-3 Fatty Acids in Early and Mid-Pregnancy and Risk of Early Preterm Birth," *EBioMedicine*, vol. 35, pp. 325–333, Sep. 2018, doi: 10.1016/J.EBIOM.2018.07.009.
- [70] Y. Jiang *et al.*, "DHA supplementation and pregnancy complications," *J Transl Med*, vol. 21, no. 1, p. 394, Dec. 2023, doi: 10.1186/S12967-023-04239-8.
- [71] S. Gellert, J. P. Schuchardt, and A. Hahn, "Higher omega-3 index and DHA status in pregnant women compared to lactating women - Results from a German nation-wide cross-sectional study," *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, vol. 109, pp. 22–28, Jun. 2016, doi: 10.1016/J.PLEFA.2016.04.002.

- [72] S. R. Gray and B. Mittendorfer, "Fish oil-derived n-3 polyunsaturated fatty acids for the prevention and treatment of sarcopenia," *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, vol. 21, no. 2, pp. 104–109, Mar. 2018, doi: 10.1097/MCO.0000000000000441.
- [73] J. B. Ewaschuk, A. Almasud, and V. C. Mazurak, "Role of n-3 fatty acids in muscle loss and myosteatosis1," <https://doi.org/10.1139/apnm-2013-0423>, vol. 39, no. 6, pp. 654–662, 2014, doi: 10.1139/APNM-2013-0423.
- [74] A. Z. Lalia *et al.*, "Influence of omega-3 fatty acids on skeletal muscle protein metabolism and mitochondrial bioenergetics in older adults," *Aging*, vol. 9, no. 4, pp. 1096–1129, 2017, doi: 10.18632/AGING.101210.
- [75] A. J. Tessier and S. Chevalier, "An update on protein, leucine, omega-3 fatty acids, and vitamin d in the prevention and treatment of sarcopenia and functional decline," Aug. 16, 2018, *MDPI AG*. doi: 10.3390/nu10081099.
- [76] F. Thielecke and A. Blannin, "Omega-3 Fatty Acids for Sport Performance—Are They Equally Beneficial for Athletes and Amateurs? A Narrative Review," *Nutrients*, vol. 12, no. 12, pp. 1–28, Dec. 2020, doi: 10.3390/NU12123712.
- [77] Y. Kyriakidou, C. Wood, C. Ferrier, A. Dolci, and B. Elliott, "The effect of Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation on exercise-induced muscle damage," *J Int Soc Sports Nutr*, vol. 18, no. 1, Dec. 2021, doi: 10.1186/S12970-020-00405-1.
- [78] Simin Haghravan, Seyed Ali Keshavarz, Reza Mazaheri, and Zahra Alizadeh, "Effect of Omega-3 PUFAs Supplementation with Lifestyle Modification on Anthropometric Indices and Vo2 max in Overweight Women - PubMed," *Arch Iran Med*, vol. Volume 19, no. Number 5, 2016, Accessed: Feb. 01, 2024. [Online]. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27179166/>
- [79] H. B. Salman, M. A. Salman, and E. Y. Akal, "The effect of omega-3 fatty acid supplementation on weight loss and cognitive function in overweight or obese individuals on weight-loss diet," *Nutr Hosp*, vol. 39, no. 4, pp. 803–813, Jul. 2022, doi: 10.20960/NH.03992.
- [80] G. I. Smith *et al.*, "Dietary omega-3 fatty acid supplementation increases the rate of muscle protein synthesis in older adults: A randomized controlled trial," *American Journal of Clinical Nutrition*, vol. 93, no. 2, pp. 402–412, Feb. 2011, doi: 10.3945/ajcn.110.005611.
- [81] P. T. Tseng *et al.*, "Omega-3 polyunsaturated fatty acids in sarcopenia management: A network meta-analysis of randomized controlled trials," *Ageing Res Rev*, vol. 90, p. 102014, Sep. 2023, doi: 10.1016/J.ARR.2023.102014.
- [82] D. Meza-Valderrama *et al.*, "Sarcopenia, Malnutrition, and Cachexia: Adapting Definitions and Terminology of Nutritional Disorders in Older People with Cancer," *Nutrients*, vol. 13, no. 3, pp. 1–11, Mar. 2021, doi: 10.3390/NU13030761.
- [83] B. T. H. Loan *et al.*, "Nutritional status and postoperative outcomes in patients with gastrointestinal cancer in Vietnam: a retrospective cohort study," *Nutrition*, vol. 48, pp. 117–121, Apr. 2018, doi: 10.1016/J.NUT.2017.11.027.
- [84] J. Arends *et al.*, "ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients," *Clinical Nutrition*, vol. 36, no. 1, pp. 11–48, Feb. 2017, doi: 10.1016/J.CLNU.2016.07.015/ATTACHMENT/13C2D5AC-9F1D-49F6-871D-BAAD578CEBE4/MMC1.PDF.
- [85] F. Landi *et al.*, "Muscle loss: The new malnutrition challenge in clinical practice," *Clin Nutr*, vol. 38, no. 5, pp. 2113–2120, Oct. 2019, doi: 10.1016/J.CLNU.2018.11.021.
- [86] W. J. Evans *et al.*, "Cachexia: A new definition," *Clinical Nutrition*, vol. 27, no. 6, pp. 793–799, Dec. 2008, doi: 10.1016/J.CLNU.2008.06.013.

- [87] H. Nishikawa, M. Goto, S. Fukunishi, A. Asai, S. Nishiguchi, and K. Higuchi, "Cancer Cachexia: Its Mechanism and Clinical Significance," *Int J Mol Sci*, vol. 22, no. 16, Aug. 2021, doi: 10.3390/IJMS22168491.
- [88] T. Cederholm *et al.*, "GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition – A consensus report from the global clinical nutrition community," *Clinical Nutrition*, vol. 38, no. 1, pp. 1–9, Feb. 2019, doi: 10.1016/j.clnu.2018.08.002.
- [89] C. M. Prado *et al.*, "Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study," *Lancet Oncol*, vol. 9, no. 7, pp. 629–635, Jul. 2008, doi: 10.1016/S1470-2045(08)70153-0.
- [90] A. J. Cruz-Jentoft *et al.*, "Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis," *Age Ageing*, vol. 39, no. 4, pp. 412–423, Apr. 2010, doi: 10.1093/ageing/afq034.
- [91] A. J. Cruz-Jentoft *et al.*, "Sarcopenia: Revised European consensus on definition and diagnosis," Jan. 01, 2019, *Oxford University Press*. doi: 10.1093/ageing/afy169.
- [92] A. A. Sayer and A. Cruz-Jentoft, "Sarcopenia definition, diagnosis and treatment: consensus is growing," *Age Ageing*, vol. 51, no. 10, pp. 1–5, Oct. 2022, doi: 10.1093/AGEING/AFAC220.
- [93] A. A. Damluji *et al.*, "Sarcopenia and Cardiovascular Diseases," *Circulation*, vol. 147, no. 20, p. 1534, May 2023, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.064071.
- [94] M. R. Cho, S. Lee, and S. K. Song, "A Review of Sarcopenia Pathophysiology, Diagnosis, Treatment and Future Direction," *J Korean Med Sci*, vol. 37, no. 18, May 2022, doi: 10.3346/JKMS.2022.37.E146.
- [95] H. Su, J. Ruan, T. Chen, E. Lin, and L. Shi, "CT-assessed sarcopenia is a predictive factor for both long-term and short-term outcomes in gastrointestinal oncology patients: a systematic review and meta-analysis," *Cancer Imaging*, vol. 19, no. 1, Dec. 2019, doi: 10.1186/S40644-019-0270-0.
- [96] S. E. Shoelson, J. Lee, and A. B. Goldfine, "Inflammation and insulin resistance," *Journal of Clinical Investigation*, vol. 116, no. 7, p. 1793, Jul. 2006, doi: 10.1172/JCI29069.
- [97] M. R. Baggerman, I. M. Dekker, B. Winkens, S. W. M. Olde Damink, P. J. M. Weijs, and M. C. G. van de Poll, "Computed tomography reference values for visceral obesity and increased metabolic risk in a Caucasian cohort," *Clin Nutr ESPEN*, vol. 48, pp. 408–413, Apr. 2022, doi: 10.1016/J.CLNESP.2022.01.009.
- [98] T. Elhakim, K. Trinh, A. Mansur, C. Bridge, and D. Daye, "Role of Machine Learning-Based CT Body Composition in Risk Prediction and Prognostication: Current State and Future Directions," *Diagnostics*, vol. 13, no. 5, Mar. 2023, doi: 10.3390/DIAGNOSTICS13050968.
- [99] H. F. Lopes, M. L. Corrêa-Giannella, F. M. Consolim-Colombo, and B. M. Egan, "Visceral adiposity syndrome," *Diabetol Metab Syndr*, vol. 8, no. 1, p. 40, Jul. 2016, doi: 10.1186/S13098-016-0156-2.
- [100] A. Khler, D. Bittner, A. Löw, and C. Von Schacky, "Effects of a convenience drink fortified with n-3 fatty acids on the n-3 index," *British Journal of Nutrition*, vol. 104, no. 5, pp. 729–736, Sep. 2010, doi: 10.1017/S0007114510001054.
- [101] Matel Yves, "sliceOmatic Alberta Protocol User's Manual," Version 5.0, Rev: 11 February 2017. Accessed: Jun. 11, 2024. [Online]. Available: https://tomovision.com/Sarcopenia_Help/index.htm

- [102] C. Conti *et al.*, "Visceral obesity enhances inflammatory response after laparoscopic colorectal resection," *Int J Clin Pract*, vol. 75, no. 11, Nov. 2021, doi: 10.1111/ijcp.14795.
- [103] L. Martin, T. Reiman, R. A. Murphy, and S. Ghosh, "Cancer Cachexia in the Age of Obesity: Skeletal Muscle Depletion Is a Powerful Prognostic Factor, Independent of Body Mass Index," *Article in Journal of Clinical Oncology*, 2013, doi: 10.1200/JCO.2012.45.2722.
- [104] D. Dindo, N. Demartines, and P. A. Clavien, "Classification of Surgical Complications: A New Proposal With Evaluation in a Cohort of 6336 Patients and Results of a Survey," *Ann Surg*, vol. 240, no. 2, p. 205, Aug. 2004, doi: 10.1097/01.SLA.0000133083.54934.AE.
- [105] T. Schütz, L. Valentini, and M. Plauth, "Screening auf Mangelernährung nach den ESPEN-Leitlinien," *Aktuel Ernaehr Med*, vol. 30, pp. 99–103, 2002.
- [106] I. Onyekwelu, R. Yakkanti, L. Protzer, C. M. Pinkston, C. Tucker, and D. Seligson, "Surgical Wound Classification and Surgical Site Infections in the Orthopaedic Patient," *J Am Acad Orthop Surg Glob Res Rev*, vol. 1, no. 3, Jun. 2017, doi: 10.5435/JAAOSGLOBAL-D-17-00022.
- [107] N. Troillet and A. F. Widmer, "Epidemiologische Überwachung und Prävention von postoperativen Infektionen," *Swissnoso*, vol. 19, no. 1, Accessed: Jul. 21, 2024. [Online]. Available: https://www.swissnoso.ch/fileadmin/swissnoso/Dokumente/6_Publikationen/Bulletin_Artikel_D/v19_1_2014-07_Swissnoso_Bulletin_de.pdf
- [108] P. Gastmeier *et al.*, "Leitthema:Krankenhaushygiene Surgical site infections in hospitals and outpatient settings. Results of the German nosocomial infection surveillance system (KISS)," *Bundesgesundheitsbl-Gesundheitsforsch-Gesundheitsschutz*, vol. 47, pp. 339–344, 2004, doi: 10.1007/s00103-004-0805-8.
- [109] M. Bolliger, J. A. Kroehnert, F. Molineus, D. Kandiolier, M. Schindl, and P. Riss, "Experiences with the standardized classification of surgical complications (Clavien-Dindo) in general surgery patients," *Eur Surg*, vol. 50, no. 6, pp. 256–261, Dec. 2018, doi: 10.1007/S10353-018-0551-Z.
- [110] C. Ma, H. Tsai, W. Su, L. Sun, Y. Shih, and J. Wang, "Combination of arginine, glutamine, and omega-3 fatty acid supplements for perioperative enteral nutrition in surgical patients with gastric adenocarcinoma or gastrointestinal stromal tumor (GIST): A prospective, randomized, double-blind study," *J Postgrad Med*, vol. 64, no. 3, pp. 155–163, Jul. 2018, doi: 10.4103/JPGM.JPGM_693_17.
- [111] M. Senkal *et al.*, "Supplementation of omega-3 fatty acids in parenteral nutrition beneficially alters phospholipid fatty acid pattern," *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, vol. 31, no. 1, pp. 12–17, Jan. 2007, doi: 10.1177/014860710703100112.
- [112] G. Y. Sun *et al.*, "Docosahexaenoic acid (DHA): An essential nutrient and a nutraceutical for brain health and diseases," *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, vol. 136, p. 3, Sep. 2018, doi: 10.1016/J.PLEFA.2017.03.006.
- [113] B. Troesch *et al.*, "Expert Opinion on Benefits of Long-Chain Omega-3 Fatty Acids (DHA and EPA) in Aging and Clinical Nutrition," *Nutrients*, vol. 12, no. 9, pp. 1–25, Sep. 2020, doi: 10.3390/NU12092555.