

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

I. Medizinische Klinik und Poliklinik

Prof. Dr. med. Ansgar W. Lohse

Retrospektive Analyse der Wertigkeit der Untersuchungsmethoden von Sarkopenie und Gebrechlichkeit (Frailty) bei Patienten mit einer Leberzirrhose

Dissertation

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

vorgelegt von:

Miriam Breuer
aus Gießen

Hamburg 2022

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 27.03.2023**

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

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Martin Scherer

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. Martina Sterneck

Inhaltsverzeichnis

0	Zielsetzung.....	6
1	Einleitung	7
1.1	Lebertransplantation.....	7
1.1.1	Leberzirrhose	7
1.1.2	Warteliste und Organallokation	7
1.2	Sarkopenie	9
1.2.1	Definition und Kriterien.....	9
1.2.2	Pathophysiologie.....	10
1.2.3	Diagnostische Methoden	12
1.2.4	Klinische Implikation von Sarkopenie.....	17
1.3	Frailty.....	19
1.3.1	Definition und Kriterien.....	19
1.3.2	Pathophysiologie.....	19
1.3.3	Diagnostik	20
1.3.4	Klinische Implikationen	22
2	Material und Methoden	24
2.1.1	Patientenkollektiv	24
2.2	Beschreibung der Untersuchungsmethoden und Messungen	25
2.2.1	Computer Tomographie (CT).....	25
2.2.2	Bioelektrische Impedanzanalyse (BIA)	26
2.2.3	Handkraftmessung.....	28
2.2.4	Stuhl-Aufsteh-Test	29
2.2.5	Balance Test.....	29
2.2.6	Gehstreckentest.....	30
2.2.7	Liver Frailty Index (LFI)	30
2.2.8	LUCAS-Fragebogen	31
2.2.9	Fragebogen zur Lebensqualität (EQ-5D-5L).....	31

2.2.10	Zahlenverbindungstest (ZVT)	32
2.2.11	Nutritional Risk Screening (NRS).....	32
2.2.12	Labor	32
2.3	Datenerfassung	33
2.4	Statistische Analyse	33
3	Ergebnisse	34
3.1	Stichprobe	34
3.1.1	Soziodemographische Daten.....	34
3.1.2	Untersuchungsergebnisse des Patientenkollektivs	36
3.2	Sarkopenie	38
3.2.1	Soziodemographische Daten.....	38
3.2.2	Untersuchungsergebnisse der Patienten mit einer Sarkopenie Beurteilung	40
3.2.3	Diagnostische Performance einer Sarkopenie	40
3.3	Gebrechlichkeit (Frailty).....	43
3.3.1	Soziodemographische Daten.....	43
3.3.2	Untersuchungsergebnisse der Patienten mit einer Frailty Beurteilung..	45
3.3.3	Diagnostische Performance einer Frailty	46
3.4	Zusammenhang von Sarkopenie und Frailty	48
3.5	Einfluss von Sarkopenie oder Frailty auf die Komplikationen einer LZ	49
3.5.1	Patienten mit niedrigen Muskelindizes (SMI) oder hoher Gebrechlichkeit (LFI) haben einen schlechteren Child-Pugh-Score im Vergleich zu Patienten ohne Sarkopenie oder Frailty	49
3.5.2	Patienten mit niedrigen Muskelindizes (SMI) oder hoher Gebrechlichkeit (LFI) haben einen höheren MELD-Score im Vergleich zu Patienten ohne Sarkopenie oder Frailty	50
3.5.3	Patienten mit niedrigen Muskelindizes (SMI) oder hoher Gebrechlichkeit (LFI) haben häufiger und mehr Aszites im Vergleich zu Patienten ohne Sarkopenie oder Frailty	52

3.5.4	Patienten mit niedrigen Muskelindizes (SMI) oder hoher Gebrechlichkeit (LFI) haben häufiger eine hepatische Enzephalopathie im Vergleich zu Patienten ohne Sarkopenie oder Frailty	54
3.5.5	Patienten mit niedrigen Muskelindizes (SMI) oder hoher Gebrechlichkeit (LFI) haben längere Krankenhausaufenthalte im Vergleich zu Patienten ohne Sarkopenie oder Frailty	56
3.6	Die Lebensqualität bei Patienten mit Sarkopenie oder Frailty	58
4	Diskussion.....	60
4.1	Diagnoseverfahren einer Sarkopenie	62
4.2	Diagnoseverfahren einer Frailty.....	63
4.3	Zusammenhang zwischen Sarkopenie und Frailty	65
4.4	Auftreten von Komplikationen einer Leberzirrhose bei Patienten mit Sarkopenie oder Frailty	66
4.5	Lebensqualität bei Sarkopenie und Frailty.....	69
4.6	Limitation der Arbeit.....	70
4.7	Fazit und Perspektiven	72
5	Zusammenfassung.....	73
6	Abkürzungsverzeichnis	75
7	Literaturverzeichnis	77
8	Anhang.....	83
9	Danksagung.....	89
10	Lebenslauf	90
11	Eidesstattliche Versicherung.....	91

0 Zielsetzung

Bei fehlenden standardisierten Diagnoseverfahren einer Sarkopenie und Frailty ist das Ziel dieser Studie zu vergleichen, ob es neben dem Goldstandard Computer Tomographie zur Diagnose einer Sarkopenie und neben dem Goldstandard Liver Frailty Index zur Diagnose einer Frailty ein vergleichbares, schnelleres und kostengünstigeres Diagnoseverfahren mittels Testung der diagnostischen Performance gibt.

Als weiteres Ziel dieser Studie soll untersucht werden, ob sarkopene Patienten auch gebrechlich sind bzw. gebrechliche Patienten auch sarkopen sind.

Das dritte und letzte Ziel dieser Studie soll den Zusammenhang zwischen klinischen Komplikationen wie Aszites, hepatische Enzephalopathie, längere Krankenhausaufenthalte, einer geringeren Lebensqualität mit dem Auftreten einer Sarkopenie oder Frailty untersuchen.

Fragestellungen:

1. Was ist die geeignetste Methodik zur Diagnose und Quantifizierung einer Sarkopenie und Frailty bei Patienten mit LZ in Hinsicht auf den Kosten- und Nutzenaspekt?
2. Besteht ein Zusammenhang des Vorliegens einer Sarkopenie und Frailty?
3. Welche Auswirkung hat Sarkopenie oder Frailty für Patienten mit LZ in Bezug auf Komplikationen und Lebensqualität?

1 Einleitung

1.1 Lebertransplantation

Die Lebertransplantation (LTX) stellt für viele Menschen mit einer schweren akuten oder fortgeschrittenen chronischen Lebererkrankung die einzige kausale Therapieoption dar. Im Jahr 2021 wurden in Deutschland laut Eurotransplant 755 Lebertransplantationen inklusive Split-Lebertransplantationen, bei denen ein Spenderorgan für zwei Empfänger geteilt wird, durchgeführt (Eurotransplant, 2021).

Die häufigste Indikation bei Erwachsenen für eine LTX stellt mit 52% das Endstadium einer LZ dar (Adam et al., 2012).

1.1.1 Leberzirrhose

Das Krankheitsbild der Leberzirrhose (LZ) stellt das Endstadium von chronischen Lebererkrankungen dar. In Deutschland zählen zu den wichtigsten Ätiologien die alkoholische Fettlebererkrankung, die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD) und die viralen Hepatitiden B und C (Wiegand & Berg, 2013).

Im Laufe der durch einen chronischen Entzündungsreiz oder durch Noxen ausgelösten fortschreitenden Strukturveränderung der Leber kommt es zu einem progredienten Funktionsverlust und zu hämodynamischen Veränderungen. Zu den Komplikationen einer LZ zählen der Pfortaderhochdruck (portale Hypertonie), Varizenbildung vor allem im Ösophagus und Fundus des Magens, Varizenblutung, Aszites, hepatorenales Syndrom, hepatische Enzephalopathie (HE) und Infektionen wie die spontane bakterielle Peritonitis (SBP) (Poordad, 2015).

Patienten mit einer LZ haben außerdem ein erhöhtes Risiko für die Bildung eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) (Zipprich & Ripoll, 2021).

Die Komplikationen einer LZ erhöhen die Dringlichkeit einer LTX und sollten somit im Rahmen der klinischen Routine genau beurteilt und verfolgt werden.

1.1.2 Warteliste und Organallokation

Zur Einschätzung der Dringlichkeit einer LTX dienen vor allem der Child-Pugh-Score und der MELD (Model for End-Stage Liver Disease) -Score.

1.1.2.1 Child-Pugh-Score

Der Child-Pugh-Score wurde zur Bestimmung des Schweregrades der Lebererkrankung entwickelt (Child & Turcotte, 1964; Pugh, Murray-Lyon, Dawson, Pietroni, & Williams, 1973). Der Child-Pugh-Score setzt sich aus den folgenden 5 Parametern (Tab. 1) zusammen: Albumin, Bilirubin, INR (international normalized ratio), Aszites und HE.

Tab. 1 Der Child-Pugh-Score

Punkte	1	2	3
Albuminkonzentration im Serum (g/dL)	>3,5	2,8-3,5	<2,8
Bilirubinkonzentration im Serum (mg/dL)	<2,0	2,0-3,0	>3,0
INR	<1,7	1,7-2,2	>2,2
Aszites	kein	mäßig	viel
Hepatische Enzephalopathie	keine	Grad I-II	Grad III-IV
Score (Punktzahl)	5-6	7-9	10-15
Child-Pugh-Gruppe	A	B	C

Der Child-Pugh-Score A repräsentiert eine kompensierte LZ, währenddessen Child-Pugh-Score B und C eine dekomensierte LZ darstellen (Pagano et al., 2020).

1.1.2.2 Model for End-Stage Liver Disease (MELD)-Score

Der MELD-Score wurde für die Vorhersage der Überlebenschance nach einer transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunt (TIPS)-Implantation entwickelt (Malinchoc et al., 2000). Dieser Score wurde modifiziert, um ein Mortalitätsrisiko vor Transplantation vorherzusagen und wird heutzutage in vielen Ländern zur Priorisierung der Organallokation genutzt (Kamath & Kim, 2007). Der MELD-Score wird mittels der drei Parameter Serumkreatinin (in mg/dl), Serumbilirubin (in mg/dl) und INR errechnet. Ein höherer MELD-Wert steht für eine höhere Wahrscheinlichkeit innerhalb von 3 Monaten ohne eine LTX zu versterben. In den Richtlinien der Bundesärztekammer wird ein MELD-Score von 40 mit einer 3-Monats-Mortalität von 90% beschrieben (Tab. 2) ("Richtlinien zur Organtransplantation gemäß § 16 TPG," 2006).

In den letzten Jahren konnte gezeigt werden, dass Sarkopenie und Frailty bei Patienten mit dekompensierter LZ einen entscheidenden Einfluss auf Morbidität, Mortalität, Lebensqualität und post- LTX-Verlauf haben (Tandon, Montano-Loza, Lai, Dasarathy, & Merli, 2021). Der MELD-Score reflektiert zwar den Schweregrad der Lebererkrankung, allerdings fehlt hierbei die Einschätzung des Allgemein- und Ernährungszustandes des Patienten, sowie die Erfassung von Muskelmasse (Sarkopenie) und Muskelfunktion (Frailty) (Montano-Loza et al., 2015).

Tab. 2 MELD-Score-Äquivalente nach den Richtlinien zur Organtransplantation gemäß § 16 TPG ("Richtlinien zur Organtransplantation gemäß § 16 TPG," 2006)

MELD-Score	3-Monats-Mortalität
22	10 %
24	15 %
26	20 %
28	25 %
29	30 %
30	35 %
31	40 %
32	45 %
33	50 %
34	55 %
35	60 %
36	65 %
37	70 %
38	80 %
40	90 %

1.2 Sarkopenie

1.2.1 Definition und Kriterien

Der Begriff Sarkopenie beschreibt den progredienten Verlust an Muskelmasse und hat in den letzten Jahren an großer Bedeutung gewonnen. Der Zustand Sarkopenie wurde bei einem altersbedingten Verlust der Muskelmasse ursprünglich im Bereich der Geriatrie beschrieben (Cruz-Jentoft et al., 2019). Von einer Sarkopenie sollten die Begriffe Kachexie und Frailty abgegrenzt werden. Der Begriff Kachexie

beschreibt einen pathologischen Gewichtsverlust, bei dem es zu einem Verbrauch von Fettgewebe und Skelettmuskulatur kommt. Eine Kachexie ist mit einer zugrundeliegenden Erkrankung wie einer Krebserkrankung assoziiert (Miller et al., 2018). Der Begriff Frailty (s. Kapitel 1.3) hingegen beschreibt den Muskelfunktionsverlust (Tandon et al., 2021).

Die EWGSOP2 (European Working Group on Sarcopenia in Older People 2) hat die folgenden drei Kriterien zur Definition der Sarkopenie erstellt: geringe skelettale Muskelmasse, geringe Muskelkraft und geringe körperliche Leistung (Abb. 1) (Cruz-Jentoft et al., 2019). Ein Kraftverlust deutet auf eine Sarkopenie hin, eine niedrige Muskelmasse oder Muskelqualität bestätigen den Verdacht einer Sarkopenie und eine Leistungsminderung bestimmt die Schwere der Sarkopenie. Es müssen somit nicht alle drei Kriterien für eine Sarkopenie erfüllt sein. Die EWGSOP2 hat Sarkopenie in eine primäre und sekundäre Sarkopenie unterteilt. Die primäre Sarkopenie umschreibt die alleinige altersbedingte Sarkopenie, während die sekundäre Sarkopenie aktivitätsbedingte, krankheitsbedingte und ernährungsbedingte Sarkopenie umfasst (Cruz-Jentoft et al., 2019).

Table 1. 2018 operational definition of sarcopenia

Probable sarcopenia is identified by Criterion 1.
Diagnosis is confirmed by additional documentation of Criterion 2.
If Criteria 1, 2 and 3 are all met, sarcopenia is considered severe.

(1) Low muscle strength
(2) Low muscle quantity or quality
(3) Low physical performance

Abb. 1 Darstellung der drei Kriterien zur Diagnose einer Sarkopenie und des Schweregrades (Cruz-Jentoft et al., 2019)

1.2.2 Pathophysiologie

Pathophysiologisch steht der Austausch des Muskelgewebes durch Fettgewebe im Vordergrund. Dazu kommen eine erhöhte Muskelfibrose, vermehrter oxidativer Stress und metabolische Alterationen (Sinclair, 2019). Es wurden fünf verschiedene Hauptfaktoren mit der Entwicklung der Sarkopenie bei Patienten mit Zirrhose in Zusammenhang gebracht (Abb. 2). Als erstes spielt hierbei die Mangelernährung eine bedeutende Rolle. Eine Mangelernährung ist definiert als messbare Veränderung von physischen und mentalen Funktionen aufgrund von einer veränderten Körperzusammensetzung und Körperzellmasse bei insuffizienter

Nahrungszufuhr von Energie und Proteinen (Buchard et al., 2020). Sowohl bei Patienten mit einer LZ als auch mit einer Sarkopenie wird eine proteinreiche Ernährung empfohlen. Im Falle einer höhergradigen HE war früher eine geringe Proteinzufuhr ein Teilaspekt der Therapie, allerdings verschlechtert dies den Zustand einer Mangelernährung und einhergehenden Sarkopenie (Sinclair, Gow, Grossmann, & Angus, 2016).

Der zweite relevante Mechanismus entsteht durch die Mikrobiomveränderung, welche von der LZ verursacht wird. Es kommt zu einer erhöhten intestinalen Permeabilität und bakterieller Translokation. Das führt zu systemischen Entzündungsprozessen, sodass eine Erhöhung von entzündungsfördernden Signalstoffen wie C-reaktives Protein (CRP), Interleukin-6 (IL-6) oder Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) nachweisbar sind. Die vermehrte Zirkulation mikrobieller Produkte im Blut (Endotoxämie) führt zu einer Beeinflussung der Muskulatur, in Form von vermehrtem Muskelabbau, geringerer Muskelsynthese und vermehrter Fettinfiltrationen (Dasarathy & Merli, 2016).

Als drittes wird bei Patienten mit LZ eine Erhöhung des Proteins Myostatin, welches den Muskelwachstum hemmt, im Serum beobachtet. Hierbei besteht ein Zusammenhang zu einem erhöhten Serumspiegel von Ammoniak, welches zu einer vermehrten Ausschüttung von Myostatin führt (Sinclair et al., 2016). Ein weiterer Mechanismus, der zu erhöhten Myostatin Werten führt, ist die Erniedrigung von Testosteron und dem Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) im Serum, welche normalerweise die Ausschüttung von Myostatin supprimieren (Sinclair et al., 2016). Diesem Vorgang liegt eine Störung auf allen Ebenen der Hypothalamus-Hypophyse-Gonaden-Achse zugrunde. Als vierter Mechanismus bei Patienten mit Zirrhose spielen die metabolischen Veränderungen eine komplexe und wichtige Rolle. In der Leber wird ein Zustand des Hungerns imitiert, sodass der Körper zur Energienutzung bei fehlenden Glykogenspeichern auf die Fett- und Proteinspeicher zugreifen muss, was wiederum zu einem erhöhten Muskelabbau führt (Sinclair, 2019; Sinclair et al., 2016). Der fünfte Hauptfaktor der Pathophysiologie einer Sarkopenie sind eine erhöhte Ketogenese und ein erhöhter Aminosäureverbrauch im Körper. Das führt somit zu einem niedrigen Level an verzweigtkettigen Aminosäuren (BCAAs = branched chain amino acids), welche eine wichtige Energiequelle für das Muskelgewebe darstellen und somit auch bei der Therapie Berücksichtigung finden. Die BCAAs helfen dem Muskelgewebe bei der Detoxifikation von Ammoniak. Bei

Patienten mit Zirrhose finden sich eine geringere Muskelmasse und ein erniedrigter Level der BCAAs, sodass der Abbau von Ammoniak erschwert ist. Dies erklärt den Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Sarkopenie und einer HE (Sinclair et al., 2016).

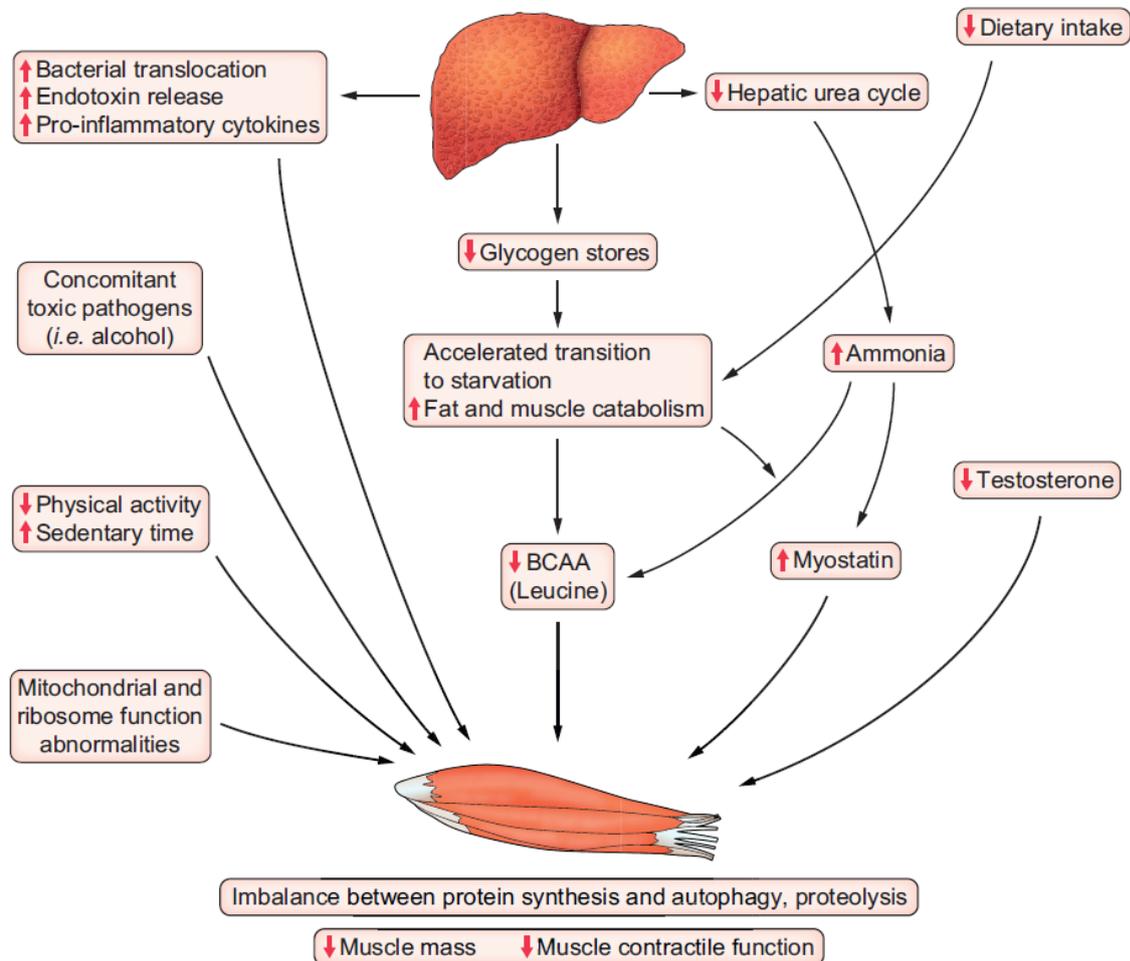


Abb. 2 Die Pathophysiologie der Sarkopenie bei Patienten mit einer Leberzirrhose als Darstellung der beeinflussenden Faktoren (Tandon et al., 2021)

1.2.3 Diagnostische Methoden

Die diagnostische Erfassung einer Sarkopenie konnte bisher nicht einheitlich standardisiert werden.

Der Body Mass Index (BMI) wird bei zirrhotischen Patienten routinemäßig erfasst, besitzt aber eine limitierte Aussagekraft über den Ernährungszustand des Patienten. Bei Flüssigkeitsansammlungen ist der BMI fälschlicherweise erhöht und kann zwischen Fett und Muskelmasse nicht differenzieren. Der BMI ist somit zur Einschätzung einer Sarkopenie nicht geeignet (Sinclair et al., 2016).

Als Goldstandard gilt die Computertomographie (CT) Messung verschiedener Ebenen der Skelettmuskulatur (Tandon et al., 2021; Ticinesi, Meschi, Narici, Lauretani, & Maggio, 2017). Die meistgenutzte Technik ist die Messung der Querschnittsfläche (CSMA = „cross-sectional skeletal muscle area“) auf Höhe des Lendenwirbelkörpers 3 (LWK3) (Tandon et al., 2021). Aus diesen Werten kann der Skelettmuskelindex (SMI) in cm^2/m^2 errechnet werden, indem der CSMA (in cm^2) als Quotient zur Körpergröße des Patienten errechnet wird (in m^2).

$$SMI = \frac{\text{Querschnittsfläche}}{\text{Körpergröße}}$$

Der SMI auf Höhe von LWK3 ergibt die genaueste Darstellung der gesamten Skelettmuskelmasse des Körpers (Shen et al., 2004; van Vugt et al., 2018). Die Unterscheidung der verschiedenen Gewebe im CT-Bild basiert auf den gewebsspezifischen Schwächungskoeffizienten, auch Hounsfield Units (HU) genannt (Meza-Junco, 2013). Unter Standardbedingungen hat Wasser eine Röntgendichte von 0 HU, Luft von -1000 HU, und kompakter Knochen von +1000 HU (Hounsfield, 1980). Für die Bestimmung der Muskeldichte und des SMI werden bestimmte Grenzen der HU eingestellt, sodass eine Beeinflussung des SMI durch Aszites ausgeschlossen werden kann (Meza-Junco, 2013).

Bisher fehlt eine standardisierte Definition der Sarkopenie in Bezug auf die Grenzwerte des SMI. Dementsprechend haben verschiedene Studien eigene Grenzwerte zur Bestimmung der Sarkopenie festgelegt. Martin et al. haben die folgenden Werte bei krebserkrankten Patienten für den lumbalen SMI zur Definition der Sarkopenie erstellt: für Männer $52,4 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ und für Frauen $38,5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$. (Martin et al., 2013). Eine andere Studie von Carey et al. hat für Patienten mit einer fortgeschrittenen Lebererkrankung, die auf eine LTX warten, folgende Grenzwerte für den SMI auf Level LWK3 zur Definition einer Sarkopenie festgelegt: $\text{SMI} < 50 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ für Männer und $< 39 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ für Frauen (Carey et al., 2017).

In einigen Studien wurde im CT vorzugsweise der Musculus Psoas vermessen. Es gibt zum einen die sogenannte „psoas muscle area“ (PMA) in mm^2 und zum anderen die Dicke des Musculus Psoas (TPMT = transversal psoas muscle thickness), die mit der Körpergröße des Patienten verrechnet wird, was in mm/m angegeben wird (Sinclair, 2019). Die folgenden Grenzwerte der PMA wurden festgelegt: $< 1561 \text{ mm}^2$ für Männer und $< 1464 \text{ mm}^2$ für Frauen (Golse et al., 2017). Die Grenzwerte der geschlechtsspezifischen PMTH (psoas muscle thickness per height) werden bei

Männern bei $<17,3$ mm/m und bei Frauen bei $<10,5$ mm/m angegeben und sind mit einer erhöhten Mortalität bei Patienten mit Zirrhose assoziiert (Gu et al., 2018).

Ein weiteres Bildgebungsverfahren ist die Ultraschallmessung der Muskelmasse. Diese gilt als eine einfache und günstige Methode, bei welcher meist der Musculus quadriceps vermessen wird (Sinclair, 2019). Hernandez-Socorro et al. konnte die Ultraschallmessung des Musculus quadriceps anhand verschiedener Parameter wie die Dicke oder Echogenität des Muskels bei Patienten auf der Intensivstation als aussagekräftige Bildgebungsmethode belegen (Hernandez-Socorro, Saavedra, Lopez-Fernandez, & Ruiz-Santana, 2018). Zur Einschätzung einer Sarkopenie ist dieses Verfahren bei Patienten mit LZ noch nicht etabliert, sodass es keine festgelegten Grenzwerte gibt (Sinclair, 2019).

Ein weiteres Verfahren zur Messung der Skelettmuskelmasse ist die Bioelektrische Impedanzanalyse (BIA), welches ein kostengünstiges und nicht-invasives Verfahren darstellt. Es misst den elektrischen Körperwiderstand und bestimmt dabei die Zusammensetzung des Körpergewebes. Die BIA-Messung wird heutzutage immer mehr genutzt und kommt vor allem bei bettlägerigen Patienten aufgrund von einer einfachen Handhabung und schnellen Ausführung zum Einsatz (U. Kyle, 2004). Die Validität dieser Methode ist jedoch bisher eingeschränkt (Sinclair, 2019). Die gemessenen Werte können insbesondere durch den Hydrationsstatus des Patienten verfälscht werden (Nam, Kaido, & Uemoto, 2019). Dennoch kann die Methode zur Bestimmung der Sarkopenie genutzt werden. Die Grundwerte Resistanz und Reaktanz ergeben zusammen die Impedanz. Dabei entspricht die Resistanz dem Realteil des Gesamtwiderstandes, was dem Ohmschen Widerstand des elektrolythaltigen Gesamtkörperwassers entspricht. Somit deutet eine niedrigere Resistanz auf eine größere Menge gut leitendes elektrolythaltiges Gesamtkörperwasser hin. Die Reaktanz stellt den kapazitiven Widerstand an der Zellmembran dar. Eine niedrigere Reaktanz deutet auf eine geringere Körperzellmasse hin, da durch den Zellerfall der Widerstand an der Zellmembran kleiner wird (U. Kyle, 2004; Mulasi, Kuchnia, Cole, & Earthman, 2015). Anhand der Resistanz und Reaktanz kann der Phasenwinkel (PhA) berechnet werden, welcher abhängig vom Geschlecht, Alter und BMI ist (Bosy-Westphal et al., 2006). Der PhA reflektiert den Ernährungszustand, Hydrationszustand und die Muskelmasse. Die

häufigsten Ursachen für einen niedrigen PhA sind Muskelabbau (Kachexie und Sarkopenie) oder eine Überwässerung des Extrazellulärtraumes als Folge einer Störung des Wasserhaushaltes (Bosy-Westphal et al., 2006; Pagano et al., 2020).

Hierbei fehlt es ebenfalls an standardisierten Grenzwerten, sodass unterschiedliche Werte in der Literatur beschrieben wurden und Studien ihre eigenen Werte festgelegt haben (Fernandes, De Mattos, Tovo, & Marroni, 2016). In einer Studie von Ruiz-Margáin et al. wurde als Grenzwert für eine Mangelernährung bei LZ ein PhA von $<4,9^\circ$ gewählt (Ruiz-Margáin et al., 2015). Espirito Santo Silva et al. haben einen PhA von $<5,05^\circ$ als den spezifischsten Grenzwert (Sensitivität 73,3%, Spezifität 61,5%) zur Bestimmung einer Mangelernährung und einer Sarkopenie bei Patienten mit einer LZ detektiert (Espirito Santo Silva et al., 2019). Von Kyle et al. wurden die Grenzwerte für den PhA bei Männern bei $<5,0^\circ$ und bei Frauen bei $<4,6^\circ$ festgelegt (U. G. Kyle, Soundar, Genton, & Pichard, 2012).

Neben dem PhA beschreibt die EWGSOP2 als wichtiger Parameter der BIA-Messung die appendikuläre Skelettmuskelmasse (ASMM) in kg und den daraus berechneten SMI in kg/m^2 . Der Grenzwert zur Sarkopenie liegt bei der ASMM bei Männern bei $<20\text{kg}$ und bei Frauen bei $<15\text{kg}$. Der Grenzwert zur Feststellung einer Sarkopenie liegt bei dem SMI bei Männern bei $<7,0 \text{ kg}/\text{m}^2$ und bei Frauen bei $<5,5 \text{ kg}/\text{m}^2$ (Cruz-Jentoft et al., 2019).

Bei der Interpretation der Messwerte der BIA-Messung muss das Vorliegen von Aszites und Ödemen des Patienten miteinbezogen werden. Eine Studie von Guglielmi et al. hat Patienten mit einer LZ ohne Aszites, Patienten mit LZ und Aszites, und Patienten mit LZ, Aszites und Ödemen verglichen (Guglielmi et al., 1999). Hierbei zeigte sich, dass die Patienten mit LZ, Aszites und Ödemen den niedrigsten PhA der drei Vergleichsgruppen hatten. Im nächsten Schritt wurde die Auswirkung der Therapie auf Aszites und/oder Ödeme untersucht. Eine Parazentese führte zu keinen signifikanten Messunterschieden, während sich die Werte bei Patienten mit Ödemen nach einer Diuretikatherapie den Werten von Patienten mit einem normalen Wasserhaushalt annäherten (Guglielmi et al., 1999).

Eine weitere Studie hat Messungen bei zirrhatischen Patienten mit Aszites vor und nach Parazentese durchgeführt. Die drainierte Aszitesmenge stimmte mit den BIA-Messwerten zum Flüssigkeitsvolumen, dargestellt anhand des Gesamtkörperwassers, vor und nach Parazentese nicht überein. Während mittels Parazentese durchschnittlich $6,9 \pm 1,4 \text{ L}$ Aszites entfernt wurden, zeigte sich in der

BIA-Messung allerdings ein gemessener Unterschied von $2,1 \pm 0,4$ L (McCullough, Mullen, & Kalhan, 1991). Hierbei spielt die Impedanz eine entscheidende Rolle. Der Rumpf macht circa 50% der leitenden Körpermasse aus, allerdings nur 10% der gesamten leitenden Impedanz. Dieses Missverhältnis aus Körpermasse und Körperleitung führt zu einer geringeren Genauigkeit der BIA-Messung. Während bei Ödemen die Messwerte nur schwer zu interpretieren und bisher nicht valide sind, ist die Auswirkung von Aszites nur gering mit der Impedanz assoziiert (U. G. Kyle et al., 2004).

Neben Wassereinlagerungen spielt bei der Messgenauigkeit das Übergewicht ebenfalls eine große Rolle. Es wird empfohlen die BIA-Messung nur bis zu einem BMI von 34kg/m^2 vorzunehmen (U. G. Kyle et al., 2004).

Zur Messung der Muskelkraft als Beurteilung des Grades der Sarkopenie können u.a. die Handkraftmessung sowie der Stuhl-Aufsteh-Test verwendet werden.

Die Handkraftmessung ist eine dynamometrische Messung der willkürlichen Faustschlusskraft und stellt eine einfache, schnelle und kostengünstige Messmethode dar. Hierbei ist auf ein einheitliches Messverfahren zu achten, da die Ergebnisse von der Kooperation des Patienten abhängig sind (Cruz-Jentoft et al., 2019). In der Literatur bestehen verschiedene Grenzwerte zur Bestimmung der Sarkopenie. Die folgenden Grenzwerte werden zur Handkraftmessung für eine Sarkopenie beschrieben: $<26\text{kg}$ bei Männern und $<18\text{kg}$ bei Frauen laut der Asian Working Group on Sarcopenia (AWGS), $<27\text{kg}$ bei Männern und $<16\text{kg}$ bei Frauen laut der EWGSOP2, und $<30\text{kg}$ bei Männern und $<15\text{kg}$ bei Frauen laut der Studie von Hanai et al. (Nam et al., 2019; Sinclair, 2019).

Der Stuhl-Aufsteh-Test ist ebenfalls als Methodik zum Screening auf das Vorliegen einer Sarkopenie etabliert (Cruz-Jentoft et al., 2019) und ist Bestandteil des Liver Frailty Index (LFI), welcher in Kapitel 1.3.3 beschrieben wird. Für eine pathologisch reduzierte Muskelkraft wird hierbei als Grenzwert eine Dauer von mehr als 15 Sekunden definiert, um fünfmal von einem Stuhl aufzustehen und sich wieder hinzusetzen (Cruz-Jentoft et al., 2019).

Zur Beurteilung der körperlichen Leistung gibt es die Short Physical Performance Battery (SPPB) Testreihe, welche aus dem Stuhl-Aufsteh-Test, der Messung der Gehgeschwindigkeit und dem Balance-Test besteht. Jede Komponente wird dabei

mit bis zu 4 Punkten bewertet. Je höher der Patient auf der Skala von 0-12 Punkten einzuordnen ist, desto besser ist der körperliche Zustand (Williams, Milliken, Lai, & Armstrong, 2021). Die Performance in der SPPB Testreihe ist ein prognostischer Parameter für eine erhöhte Mortalität von Patienten mit einer fortgeschrittenen Lebererkrankung und Sarkopenie. Es wird daher empfohlen, diesen Test zur Beurteilung der Leistungsfähigkeit von Patienten mit Sarkopenie in die Routine zu integrieren (Nam et al., 2019).

1.2.4 Klinische Implikation von Sarkopenie

Das Auftreten von Komplikationen wie Aszites und HE wurde in einigen Studien (Tab. 3) bei LZ Patienten mit einer Sarkopenie häufiger gefunden als bei Patienten ohne Sarkopenie (Al-Azzawi et al., 2020; Carey et al., 2017; Montano-Loza et al., 2015; Tandon et al., 2021; van Vugt et al., 2018). Das vermehrte Auftreten einer HE erklärt sich durch die geringere Muskelmasse und somit fehlende Speichermöglichkeit von Ammoniak, welches durch die zirrhotische Leber nicht mehr abgebaut werden kann (van Vugt et al., 2018). Weitere Komplikationen sind eine erhöhte Mortalität, insbesondere Sepsis-assoziiert, und die Entwicklung eines Akutes-auf-Chronisches Leberversagen (ACLF) (Sinclair, 2019; Sinclair et al., 2016). Außerdem haben sarkopene Patienten häufiger und längere Krankenhausaufenthalte (Al-Azzawi et al., 2020).

Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass die Zeit auf der Warteliste zur LTX bei sarkopenen Patienten kürzer war als bei Patienten ohne Sarkopenie. Hierbei ist die Zahl der Patienten, die vor allem wegen klinischer Verschlechterung (z.B. Sepsis oder Multiorganversagen) oder auch Substanzmissbrauch von der Warteliste genommen werden mussten oder als Wartelistenpatient gestorben sind, bei sarkopenen Patienten signifikant höher. Ein Unterschied der Anzahl einer LTX zwischen Patienten mit und ohne Sarkopenie bestand nicht (van Vugt et al., 2018). Einige Studien haben den Zusammenhang der verkürzten Wartezeit auf eine LTX mit einem höheren MELD-Score bei sarkopenen Patienten belegen können (Carey et al., 2017; van Vugt et al., 2018).

Ein Einschluss von Sarkopenie in den klassischen MELD-Score konnte zu einer besseren Prognose der Letalität bei Patienten mit LZ führen. Eine Konkordanzanalyse („c-statistics“) für die 3-Monats-Mortalität zeigte 0,82 (95% Konfidenzintervall (KI) 0,78-0,87) für den MELD-Score und 0,85 (95% KI 0,81-0,88)

für den MELD-Sarkopenie-Score. Vor allem bei Patienten mit einem niedrigen MELD-Score kann die Priorisierung der Organallokation durch den MELD-Sarkopenie-Score beeinflusst werden (Montano-Loza et al., 2015).

Die Sarkopenie ist auch mit Komplikationen nach der LTX verbunden. Hierzu zählen postoperative Komplikationen wie Infektionen, eine längere Zeit auf der Intensivstation und eine längere Zeit im Krankenhaus (Kalafateli et al., 2017; Ooi et al., 2019). Bei sarkopenen Patienten mit einer LZ ist eine geringere Lebensqualität bekannt (Sinclair et al., 2016).

Tab. 3 Übersicht der klinischen Implikationen von Sarkopenie in verschiedenen Studien

Studie	Patienten-population	Häufigkeit Sarkopenie	Klinische Implikationen
Montano-Loza et al., 2015 (Montano-Loza et al., 2015)	669 Patienten (Pat.) mit LZ	45,0% Sarkopenie (CT-gemessener SMI auf LWK3)	Aszites (72,0%): Pat. mit Sarkopenie 78,0% vs 68,0% in Pat. ohne Sarkopenie HE (38,0%): Pat. mit Sarkopenie 49,0% vs 29,0% in Pat. ohne Sarkopenie MELD höher (15±0,5) in Pat. mit Sarkopenie als ohne Sarkopenie (13±0,5)
Montano-Loza et al., 2012 (Montano-Loza et al., 2012)	112 Pat. mit LZ	40,0% Sarkopenie (CT-gemessener SMI auf LWK3)	HE (17,0%): Pat. mit Sarkopenie 20,0% vs 15,0% in Pat. ohne Sarkopenie Mittlere Überlebensrate bei Pat. mit Sarkopenie 19±6 Monate und bei Pat. ohne Sarkopenie 34±11 Monate
Van Vugt et al., 2018 (van Vugt et al., 2018)	585 Pat. mit LZ	43,4% Sarkopenie (CT-gemessener SMI auf LWK3)	Aszites (59,9%): Pat. mit Sarkopenie 67,3% vs 54,3% in Pat. ohne Sarkopenie HE (26,3%): Pat. mit Sarkopenie 33,6% vs 20,7% in Pat. ohne Sarkopenie
Al-Azzawi et al., 2020 (Al-Azzawi et al., 2020)	194 Pat. mit einer alkoholischen Hepatitis	64,4% Sarkopenie (CT-gemessener SMI auf LWK3)	Länge der Krankenhausaufenthalte (in Tage): Bei Pat. mit Sarkopenie 17,2±13,0 Tage vs 12,4±9,6 Tage bei Pat. ohne Sarkopenie
Carey et al., 2017 (Carey et al., 2017)	396 Pat. neu gelistet für eine LTX	45,0% Sarkopenie (CT-gemessener SMI auf LWK3)	Aszites (61,0%): Pat. mit Sarkopenie 68,0% vs 55,0% in Pat. ohne Sarkopenie HE (51,0%): Pat. mit Sarkopenie 52,0% vs 50,0% in Pat. ohne Sarkopenie MELD höher in Pat. (16 (12-22)) mit Sarkopenie als ohne Sarkopenie (13 (10-18))

Abkürzungen: CT=Computertomographie, HE = hepatische Enzephalopathie, LTX=Lebertransplantation, LZ=Leberzirrhose, MELD = Model for end-stage liver disease, Pat. = Patienten, SMI=Skelettmuskelindex

1.3 Frailty

1.3.1 Definition und Kriterien

Der Begriff Gebrechlichkeit (Frailty) beschreibt den Verlust von Muskelfunktion, bei dem eine höhere Anfälligkeit gegenüber physiologischen Stressoren besteht (Tandon et al., 2021). Der Begriff Frailty stammt wie die Sarkopenie ursprünglich aus dem Bereich der Geriatrie. Frailty beinhaltet allerdings nicht nur den Verlust der Muskelfunktion, sondern umfasst auch psychosoziale Faktoren und die kognitive Verfassung der Patienten. Fried et al. charakterisierte Frailty mit drei oder mehr der folgenden Eigenschaften: unbeabsichtigter Gewichtsverlust, Erschöpfung, Schwächegefühl, verringerte Gehgeschwindigkeit und geringe physische Aktivität (Fried et al., 2001). Patienten werden bei der Beurteilung einer Frailty in drei große Kategorien eingeteilt: Fit/Robust, Prefrailty und Frailty. Im Falle des Vorhandenseins von ein oder zwei Symptomen wird der Patient als prefrail eingestuft (Williams et al., 2021).

1.3.2 Pathophysiologie

Die Pathophysiologie der Frailty umfasst verschiedene Faktoren (Abb. 3), wie Störungen des Immunsystems, Veränderungen der Skelettmuskulatur, neurologische Veränderungen, Mikrobiomveränderungen und endokrine Modifikationen. Viele dieser genannten Vorgänge liegen auch bei Patienten mit einer dekompensierten LZ vor (Laube et al., 2018; Tandon et al., 2021). Den neuromuskulären Veränderungen liegt ein erhöhter Verlust von Neuronen vor, was zu einer deutlich höheren inhibitorischen als exzitatorischen Neurotransmission führt. Den endokrinen Veränderungen liegen niedrige Level des Wachstumshormons (growth hormone=GH), IGF-1, Testosteron und Vitamin D zugrunde. Wie in Kapitel 1.2.2 beschrieben, kommt es auch bei der Frailty zu Veränderungen des Immunsystems, welche mit erhöhtem IL-6, CRP, TNF- α , Neutrophilen und Makrophagen assoziiert sind. Hierbei besteht ebenfalls eine Assoziation zu einer Endotoxämie bei Veränderungen des intestinalen Mikrobioms. Es konnten bestimmte Bakterien der Darmflora wie *Eubacterium dolichum* und *Eggerthella lenta* mit einer Frailty in Zusammenhang gebracht werden. Der chronische Zustand einer systemischen Entzündung führt wie bei der Sarkopenie auch bei Frailty und LZ zu einem Muskelabbau, welcher durch entzündungsfördernde Stoffe ausgelöst wird (Laube et al., 2018).

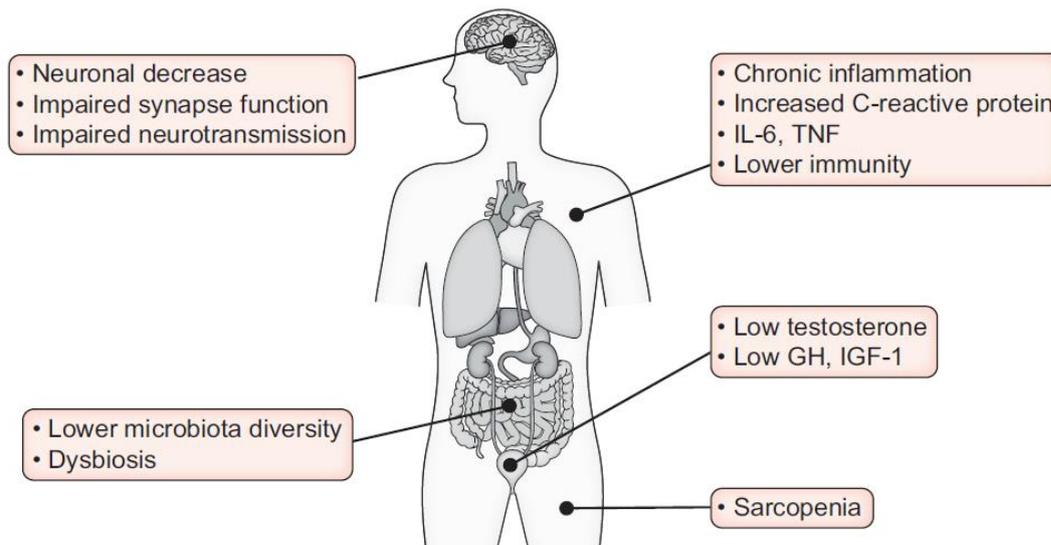


Abb. 3 Die Pathophysiologie der Frailty bei Patienten mit Leberzirrhose (Tandon et al., 2021)

1.3.3 Diagnostik

Zur standardisierten Erfassung der Frailty wurden mehrere Methoden etabliert, zu denen der Liver Frailty Index (LFI), die Clinical Frailty Scale (CFS), der Fried Frailty Index (FFI) und der Short Physical Performance Battery Test (SPPB) gehören (Skladany et al., 2021; Williams et al., 2021).

Der LFI wurde speziell für Patienten mit LZ entwickelt und besteht aus den drei folgenden Tests: der Handkraftmessung, dem Stuhl-Aufsteh-Test und dem Balance-Test (Williams et al., 2021). Der LFI kann kontinuierlich im Krankheitsverlauf gemessen werden und somit die physische Entwicklung nachverfolgen. Der LFI kann im Bett beziehungsweise an der Bettkante gemacht werden und erfordert somit keine große Anstrengung wie zum Beispiel der 6-Minuten-Gehtest (Lai, Covinsky, McCulloch, & Feng, 2018). Der Nachteil ist, dass diese Tests schwierig zu standardisieren sind und von der subjektiven Verfassung der Patienten beeinflusst werden können (Sinclair et al., 2016).

Der CFS besteht aus einer subjektiven klinischen Einschätzung eines Hepatologen und ist einer der schnellsten Tests zur Frailty Beurteilung. Hierbei entsteht ein Gesamtbild ausgehend von Begleiterkrankungen, terminalen Erkrankungen, Level der täglichen physischen Aktivität und einer Abhängigkeit von Alltagshilfen. Daraus ergibt sich ein Score von 1-9 Punkten (Tab. 4). Die Grenze zur Frailty wird bei mehr als 4 Punkten gezogen (Williams et al., 2021).

Tab. 4 Clinical Frailty Scale

Punktzahl	Grad der Frailty
1	Sehr fit
2	Durchschnittlich aktiv
3	Gut zurechtkommend
4	Vulnerabel
5	Geringgradig frail
6	Mittelgradig frail
7	Ausgeprägt frail
8	Extrem frail
9	Terminal erkrankt

Der FFI umfasst subjektive und objektive Messungen. Zu der subjektiven Erfassung gehören Anstrengung, unbeabsichtigter Gewichtsverlust und geringe physische Aktivität. Zu den objektiven Messungen gehören die Gehgeschwindigkeit und Handkraftmessung. Die Patienten werden auf einer Punkteskala von 0-5 eingeteilt, wobei 0 keine Frailty und 5 größte Frailty bedeuten. Generell wird ab 3 oder mehr Punkten von Frailty gesprochen (Williams et al., 2021).

Der in Kapitel 1.2.3 beschriebene SPPB-Test kann auch für die Beurteilung einer Frailty genutzt werden. Eine höhere Punktzahl steht für einen besseren körperlichen Zustand (Williams et al., 2021).

Ein weiterer Test ist der 6-Minuten-Gehtest, bei dem die absolvierte Strecke in dieser Zeit ausgemessen wird. Bei einer Strecke unter 250m liegt ohne konkurrierende Ursachen einer reduzierter Gehstrecke, hat der Patient ein erhöhtes Mortalitätsrisiko auf der Warteliste (Carey et al., 2010). Alternativ kann auch die Ganggeschwindigkeit eines Patienten gemessen werden, wobei 1 m/s als normale Ganggeschwindigkeit angesehen wird (Dunn et al., 2016).

Eine weitere diagnostische Methode ist die subjektive klinische Einschätzung, welche in einigen Studien als akkurat beschrieben wurde, wenn diese durch einen erfahrenen Kliniker erfolgte. Der Nachteil ist die Subjektivität des Arztes. Es besteht das Risiko beeinflussender Faktoren wie die Tageszeit oder auch das optische Aussehen des Patienten (Lai et al., 2018).

Wie bereits beschrieben, gehört zu dem Konzept Frailty auch eine psychosoziale Komponente, die mit verschiedenen validierten Fragebögen, wie dem Fragebogen zur Lebensqualität EQ-5D-5L erhoben werden kann (Herdman et al., 2011).

1.3.4 Klinische Implikationen

Verschiedene Studien haben die genannten Untersuchungsverfahren einzeln oder im Vergleich in Bezug auf ihre klinische Bedeutung untersucht. Zudem konnten einige Studien (Tab. 5) den Zusammenhang von Frailty und den Komplikationen einer LZ wie Aszites oder HE, einer höheren Mortalitätsrate oder vermehrten und längeren Hospitalisationen beobachten (Cron et al., 2016; Kremer et al., 2020; Lai et al., 2019; Tandon et al., 2021; Tandon et al., 2016).

Im Vergleich des LFI, CFS, FFI und SPPB haben der LFI und CSF die höchste Aussagekraft besessen. Gebrechliche Patienten mit einem hohen MELD-Score (>20) oder bestehenden Infektionen hatten ein erhöhtes Mortalitätsrisiko (Skladany et al., 2021). Ein CFS von >3 Punkten konnte mit einer höheren Mortalität assoziiert werden. Der CFS war dem FFI und SPPB in der Ergebnisvorhersage überlegen (Kremer et al., 2020). Es konnte belegt werden, dass ein Anstieg um eine Einheit des FFI das Mortalitätsrisiko der Patienten auf der Warteliste zur LTX um 45% erhöht (Lai et al., 2014). Eine Erhöhung des LFI um 0,1 Einheiten innerhalb von drei Monaten führte zu einer zweifachen Erhöhung des Mortalitätsrisikos oder der Entlistung von Patienten von der Warteliste (Lai et al., 2020). Im Vergleich des LFI und der subjektiven klinischen Einschätzung eines Hepatologen konnte nachgewiesen werden, dass die Mortalitätsrate der Patienten auf der Warteliste zur LTX besser prognostiziert werden konnte, wenn der LFI zur subjektiven klinischen Einschätzung durch den Arzt mitbestimmt wurde. Daraus folgt die Empfehlung der Integrierung des LFI zur Bewertung der Frailty der zur LTX gelisteten Patienten (Lai et al., 2018).

Die bereits erwähnte erhöhte Mortalität bei Patienten mit Frailty konnte in den Zusammenhang mit verschiedenen Kategorien von Übergewicht gesetzt werden. Gebrechliche Patienten hatten unabhängig von ihrem BMI ein höheres Mortalitätsrisiko auf der Warteliste als Patienten ohne Frailty. Bei Einbeziehung des BMI hatten die Patienten mit Frailty und Adipositas Grad 2 oder höher ein dreifach erhöhtes Mortalitätsrisiko (Haugen et al., 2019).

Außerdem konnte ein relevanter Zusammenhang zwischen einer langsameren Ganggeschwindigkeit und einer höheren Hospitalisationsrate belegt werden. Eine Reduzierung der Geschwindigkeit um 0,1m/s wurde von Dunn et al. mit einem Anstieg von 22% der Krankenhausaufenthaltsdauer assoziiert (Dunn et al., 2016).

Neben den klinischen Komplikationen zeigte sich auch eine niedrigere Lebensqualität bei Patienten mit Frailty und auch Sarkopenie als bei Menschen im gleichen Alter ohne Frailty oder Sarkopenie (Laube et al., 2018; Rizzoli et al., 2013; Tsekoura, Kastrinis, Katsoulaki, Billis, & Gliatis, 2017).

Tab. 5 Übersicht der klinischen Implikationen von Frailty in verschiedenen Studien

Studie	Patienten-population	Häufigkeit Frailty	Klinische Implikationen
Kremer et al., 2020 (Kremer et al., 2020)	200 Pat. mit LZ	10,5% (Pre)Frail CFS > 3	Aszites bei Studieneinschluss (22,0%): In Pat. mit (Pre)Frailty 47,6% vs 19,0% in Pat. ohne Frailty Overt HE in Krankengeschichte (14,5%): In Pat. mit (Pre)Frailty 52,4% vs 10,1% in Pat. ohne Frailty MELD-Score: Mittlerer MELD-Score bei Pat. mit (Pre)Frailty 14 und bei Pat. ohne Frailty 10
Lai et al., 2019 (Lai et al., 2019)	1044 Pat. mit LZ	25% Frail LFI ≥ 4,5	Aszites (36,0%): In Pat. mit Frailty 48,0% vs 32,0% in Pat. ohne Frailty HE (41,0%): In Pat. mit Frailty 57,0% vs 36,0% in Pat. ohne Frailty Tod oder Entlistung bei Zustandsverschlechterung (18,0%): 26,0% bei Pat. mit Frailty und 15% bei Pat. ohne Frailty
Cron et al., 2016 (Cron et al., 2016)	500 Pat. mit fortgeschrittener Lebererkrankung	43,2% Frail FFI ≥ 3	Aszites in Pat. mit Frailty 62,5% vs 54,9% in Pat. ohne Frailty HE in Pat. mit Frailty 51,4% vs 38,7% in Pat. ohne Frailty Mittlerer MELD-Score bei Pat. mit Frailty 16,4 und bei Pat. ohne Frailty 13,4
Tandon et al., 2016 (Tandon et al., 2016)	300 Pat. mit LZ	18% Frail CFS > 4	Aszites (28,0%): In Pat. mit Frailty 52,0% vs 22,0% in Pat. ohne Frailty Hospitalisation 3 Monate vor Messung (19,0%): 33,0% der Pat. mit Frailty und 16,0% der Pat. ohne Frailty Hospitalisation 6 Monate nach Messung (24,0%): 39,0% der Pat. mit Frailty und 21,0% der Pat. ohne Frailty Tod innerhalb 6 Monate nach Messung (6,0%): 19,0% der Pat. mit Frailty und 4,0% der Pat. ohne Frailty

Abkürzungen: CFS=Clinical Frailty Scale, FFI=Fried Frailty Index, HE = hepatische Enzephalopathie, LFI=Liver Frailty Index, LZ=Leberzirrhose, MELD = Model for end-stage liver disease, Pat. = Patienten,

2 Material und Methoden

2.1.1 Patientenkollektiv

In die retrospektive Untersuchung im Studienzeitraum vom 25. Februar 2021 bis 30. November 2021 wurden 113 Patienten der Leberambulanz des Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf (UKE) aufgenommen. Es galten die folgenden Einschlusskriterien:

- Alter ≥ 18 Jahren
- Histologisch oder bildmorphologisch gesicherte LZ
- Kürzliche Listung oder Evaluation für eine LTX
- Testung auf Sarkopenie und Frailty
- Einwilligung in die Studie

Für die Beurteilung einer Sarkopenie wurden die Patienten als Subgruppe eingeschlossen, die ein Abdomen-CT mit Kontrastmittel bis LWK3 in einem Zeitraum von 3 Monaten vor oder nach den übrigen Funktionstest erhalten haben.

Es galten die folgenden Ausschlusskriterien:

- Patienten mit einer sekundär sklerosierenden Cholangitis ohne Zirrhose oder anderen Erkrankung der Leber ohne Vorliegen einer Zirrhose

Alle klinischen Daten wie unten angegeben und Laborwerte wurden zum Zeitpunkt der Funktionsmessungen erhoben. Primäre (Tod, LTX) und sekundäre (Hospitalisationen) Endpunkte der Studie wurden retrospektiv am Studienende (30.11.2021) ausgewertet. Für die Hospitalisationen wurden alle notfallmäßigen Krankenhausaufenthalte in ihrer Häufigkeit und Dauer in Tagen seit dem Einschluss der Patienten in die Studie bis zum Ende der Datenerhebung (30.11.2021) oder bis zum Zeitpunkt der LTX oder des Todes notiert.

Erhobene Parameter:

- Demographische Daten (Alter in Jahren zum Messzeitpunkt, Geschlecht, Ursache der LZ)
- Anthropometrische Daten (Größe, Gewicht, BMI)
- Komplikationen der LZ: Aszites, HE, Hospitalisationen, LTX, Tod
- Laborparameter (u.a. Hämoglobin, Albumin, Bilirubin, INR, Vitamine, IGF-1)

- Sarkopenie:
 - Abdomen-CT mit Kontrastmittel bis LWK3
 - Bioelektrisch Impedanzanalyse (BIA)
 - Handkraft
 - Ganggeschwindigkeit
 - Stuhl-Aufsteh-Test
 - Ärztliche Einschätzung
- Frailty:
 - LFI (Handkraftmessung, Stuhl-Aufsteh-Test, Balance-Test)
 - LUCAS-Fragebogen
 - Ärztliche Einschätzung
- Lebensqualität mittels EQ-5D-5L-Fragebogen
- Nutritional Risk Screening (NRS)
- Zahlenverbindungstest (ZVT)

2.2 Beschreibung der Untersuchungsmethoden und Messungen

2.2.1 Computer Tomographie (CT)

Für einen standardisierten Ablauf wurde das zu bewertende Bild (Abb. 4) auf Höhe von LWK3 im axialen Schnitt der postvenösen Phase beim symmetrischen Erscheinen der Querfortsätze ausgewählt. Für einen verwertbaren Schnitt sollte der abdominelle Muskelring vollständig abgebildet sein. Die Auswertung des CT-Bildes erfolgt mit dem Programm ImageJ der NIH (National Institutes of Health) nach dem Protokoll von Gomez-Perez et al. (Gomez-Perez, McKeever, & Sheean, 2020).

Mittels der markierten Bereiche ergeben sich zur Dichtemessung fünf bestimmte Regionen (ROI = region of interest), mit welchen sich unter Bestimmung der gewebsspezifischen Grenzwerte in HU die gewünschten Parameter errechnen lassen. Hiermit können die Fettanteile wie subkutanes Fett und Muskelanteile wie die Muskeldichte berechnet werden. Mittels Berechnung nach dem oben genannten Protokoll ergeben sich neben den subkutanen und viszeralen Fettanteilen zunächst die abdominelle Muskelfläche (CSMA) und die Muskeldichte (MRA = muscle radiation attenuation), welche eine Verfettung des Muskels (Myosteatose) anzeigt. In einem zweiten Schritt lässt sich SMI in cm^2/m^2 berechnen (Gomez-Perez et al., 2020). Für die Grenzwerte zur Einteilung einer Sarkopenie wurden die Werte von

Carey et al. gewählt, durch die eine Sarkopenie bei Frauen bei unter $39\text{cm}^2/\text{m}^2$ und bei Männern bei unter $50\text{cm}^2/\text{m}^2$ definiert wird (Carey et al., 2017).

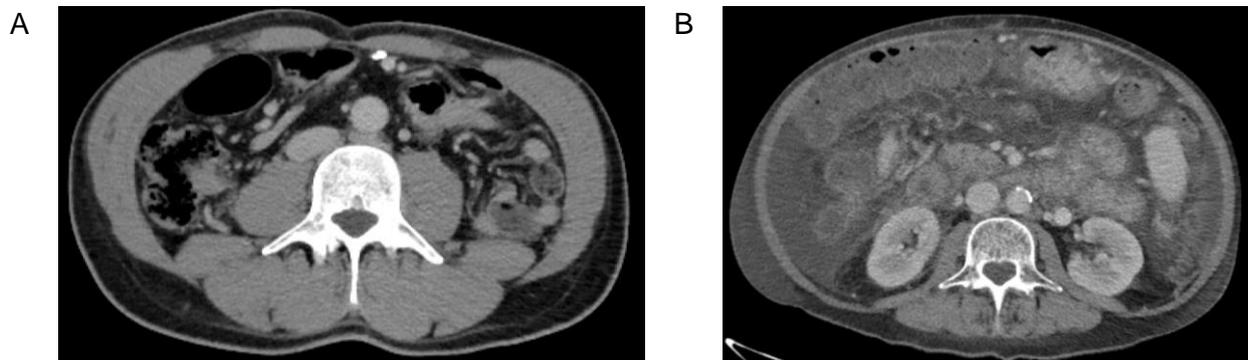


Abb. 4 Vergleich von einem Patienten ohne Sarkopenie (A) und einem Patienten mit Sarkopenie (B). Bilder aus eigener Datenbank.

2.2.2 Bioelektrische Impedanzanalyse (BIA)

Die BIA-Messung wird zur Bestimmung der Körperzusammensetzung genutzt. Die folgenden Werte werden ermittelt: Resistanz, Reaktanz, Phasenwinkel (PhA), fettfreie Masse, Körperzellmasse, extrazelluläre Masse, extrazelluläres Wasser, intrazelluläres Wasser, Länge des Leiters, und das Gesamtkörperwasser (U. Kyle, 2004).

2.2.2.1 Ablauf und Durchführung

Die BIA-Messung wurde mit dem Akern BIA 101 Anniversary Messgerät und den dazugehörigen Akern BIATRODES™ Elektroden, welche nach CE 82007/47/CEE zertifiziert sind, durchgeführt (Abb. 5). Der Ablauf sollte für die Vergleichbarkeit der Messwerte standardisiert ablaufen und wurde orientierend an den beschriebenen Messprinzipien von Pirlich et al. ausgeführt (Pirlich, Plauth, & Lochs, 1999).



Abb. 5 Das BIA-Messgerät mit den Elektroden (eigenes Bild)

Für die Messung sollte sich der Patient 15 min zuvor ausruhen und wenn möglich 5 min vorher liegen. Vor der BIA-Messung werden die Größe und das Gewicht des Patienten ohne Schuhe gemessen. Für die BIA-Messung legt sich der Patient hin und legt die Arme circa 30° vom Körper entfernt ab und die Beine werden 45° gespreizt. Bei adipösen Patienten muss darauf geachtet werden, dass sich die Beine, vor allem die Oberschenkel, nicht berühren oder alternativ isolierendes Material, wie zum Beispiel ein trockenes Handtuch, dazwischen gelegt wird. Vor Anlage der Elektroden sollten die Hautstellen mit Alkohol gereinigt werden, um einen optimalen Hautkontakt der Elektroden zu erreichen. Es werden ipsilateral auf der dominanten Seite, meist der rechten Seite des Patienten an Hand- und Fußrücken jeweils zwei Elektroden angeklebt, was als tetrapolare Elektrodenanordnung (Abb. 6) bezeichnet wird.

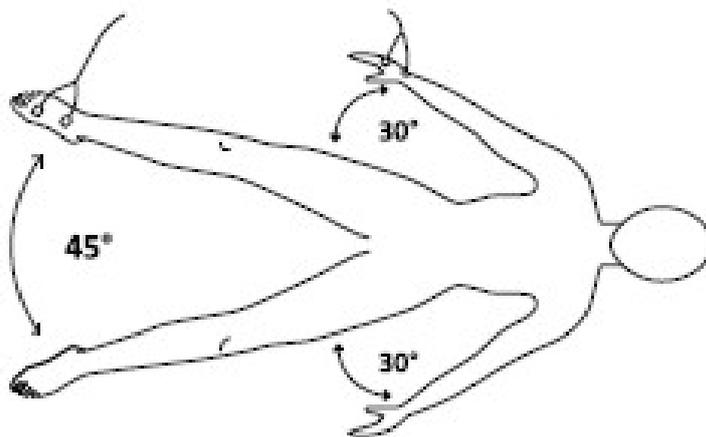


Abb. 6 Die tetrapolare Elektrodenanbringung (Akern, 2015)

Zwischen den äußeren Grenzen der beiden Elektroden sollte eine Distanz von 5 cm vorliegen. Die distalen stromführenden Elektroden werden proximal von den Metakarpal- und Metatarsalgelenken angeklebt. Die proximalen Messelektroden werden auf dem mittleren Handrücken auf Höhe des Ulnaköpfchens sowie am Fußgelenk zwischen dem medialen und lateralen Knöchel platziert (Abb. 7). Der rote Kabelleiter wird an die distale Elektrode und der schwarze Kabelleiter an die proximale Elektrode angebracht.

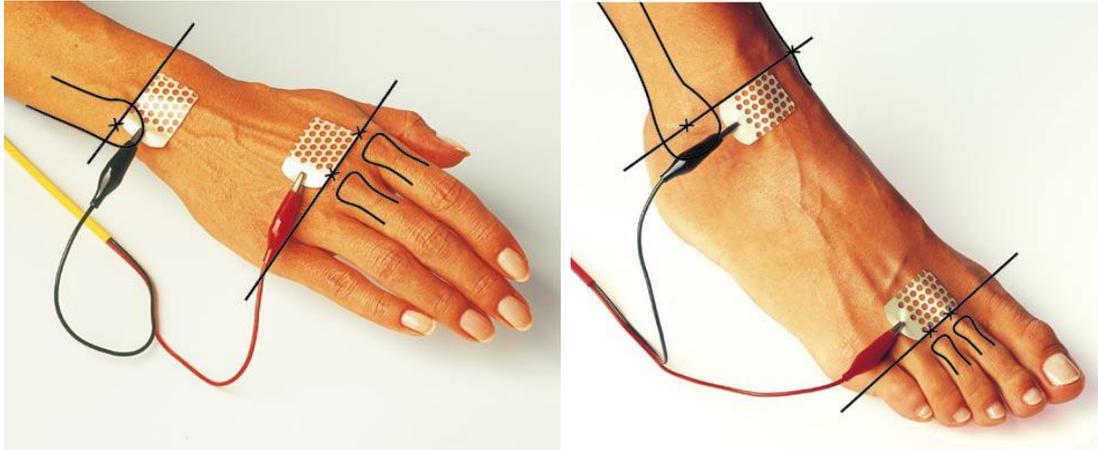


Abb. 7 Die Positionierung der Messelektroden an Hand und Fuß nach dem BIA-Kompodium (Data Input GmbH, 2009)

Nun kann die eigentliche Messung mit einer Messfrequenz von 50kHz beginnen. Der Patient bleibt währenddessen ruhig und entspannt liegen. Das BIA-Messgerät zeigt die Resistanz, Reaktanz und den Phasenwinkel an, welche die Grundlage für die weiteren Berechnungen darstellen. Nach der Messung werden die genauen Messwerte mittels des Computerprogramms BodyGramPlus® ausgewertet.

2.2.3 Handkraftmessung

Für die Messung der Handkraft wird das hydraulische Handdynamometer der Firma SAEHAN Model SH5001 (Abb. 8) genutzt.



Abb. 8: Das Handdynamometer SAEHAN während der Messung (eigenes Bild)

Für die Messung befindet sich der Patient in sitzender Position, hat den Oberarm an dessen Körperseite angelegt und den Ellenbogen in einem 90°-Winkel gebeugt. Zur Unterstützung kann der Unterarm auf einem Tisch oder einer Stuhllehne abgelegt werden. Nun drückt der Patient jeweils zweimal mit der rechten Hand und zweimal mit der linken Hand den Griff des Messgerätes fest zusammen. Aus diesen Werten

wird der Mittelwert berechnet und für die Berechnung des LFI (s. Kapitel 2.2.7) genutzt. Als Grenzwerte für eine Sarkopenie wurde von der EWGSOP2 <27kg für Männer und <16kg für Frauen benutzt (Cruz-Jentoft et al., 2019).

2.2.4 Stuhl-Aufsteh-Test

Die Messung beginnt im Sitzen auf einem Stuhl. Es wird die Zeit in Sekunden gemessen, in welcher der Patient insgesamt fünfmal, mit den Armen vor der Brust gekreuzt oder mit den Armen neben der Seite geführt, von dem Stuhl aufsteht und sich wieder hinsetzt. Die Messung ist ungültig oder muss beendet werden, wenn der Patient sich mit den Armen abstützt (Lai et al., 2017).

Die Dauer wird für die Frailty Bestimmung im LFI genutzt. Für die Definition einer Sarkopenie wurden die EWGSOP2 Grenzwerte mit einer Dauer von >15 Sekunden für fünfmal Aufstehen genutzt (Cruz-Jentoft et al., 2019).

2.2.5 Balance Test

Der Balance Test besteht aus drei Positionen (Abb. 9), die der Patient für zehn Sekunden halten muss. Bei der ersten Position steht der Patient mit beiden Füßen parallel zueinander. In der zweiten Position setzt der Patient einen Fuß nach vorne. Dabei soll die Hacke des einen Fußes auf Höhe der Zehen des anderen Fußes sein. Bei der dritten Position setzt der Patient einen Fuß vor den anderen. Der Patient darf bei jeder der Positionen in die Knie gehen oder die Arme zur Balance zu Hilfe nehmen. Bei keiner der drei Positionen dürfen sich die Füße berühren, da das als Stabilisationshilfe angesehen wird und den Test ungültig macht. Sobald sich der Patient festhalten muss, muss der Versuch ebenfalls beendet werden. In diesem Falle kann die Position wiederholt werden und es wird das bessere Ergebnis gezählt. Die drei Ergebnisse werden in den LFI zur Ermittlung einer Frailty eingetragen (Lai et al., 2017).



Abb. 9 Der Balance Test (Quelle: <https://liverfrailtyindex.ucsf.edu/instructions.html>)

2.2.6 Gehstreckentest

Bei dem Gehstreckentest wird von dem Untersucher eine Strecke von 6 Metern abgemessen (Kim, Park, Lee, & Lee, 2016). Der Patient geht diese Strecke dreimal ohne Gehhilfe in seiner normalen Ganggeschwindigkeit. Aus diesen drei Werten wird ein Mittelwert berechnet, um die normale Ganggeschwindigkeit möglichst genau repräsentieren zu können (Dunn et al., 2016). Für die Bestimmung einer Sarkopenie wurden die Grenzwerte der EWGSOP2 mit einer Ganggeschwindigkeit kleiner als 0,8 m/s genutzt (Cruz-Jentoft et al., 2019).

2.2.7 Liver Frailty Index (LFI)

Der LFI wird über einen Online-Rechner der Universität in Kalifornien San Francisco (UCSF) berechnet (Lai et al., 2017). Der Online-Rechner ist aufrufbar unter der folgenden Webseite: <https://liverfrailtyindex.ucsf.edu/>.

Folgende Parameter gehen in die Berechnung ein: das Geschlecht, die Handkraftmessung, der Stuhl-Aufsteh-Test und der Balance-Test. Für das Ergebnis der Handkraftmessung wurden anstelle von drei Ergebnissen der Messung der dominanten Hand dreimal der Mittelwert aus den jeweils zweifachen Messungen der rechten und linken Hand genommen. Aus diesen Parametern ergibt sich eine exakte Punktzahl, die den Patienten in eine der folgenden drei Kategorien einteilt: fit, pre-frail, und frail (Abb. 10). Bei weniger als 3,2 Punkte gilt dieser als fit und bei mehr als 4,5 Punkten als frail (Lai et al., 2017).

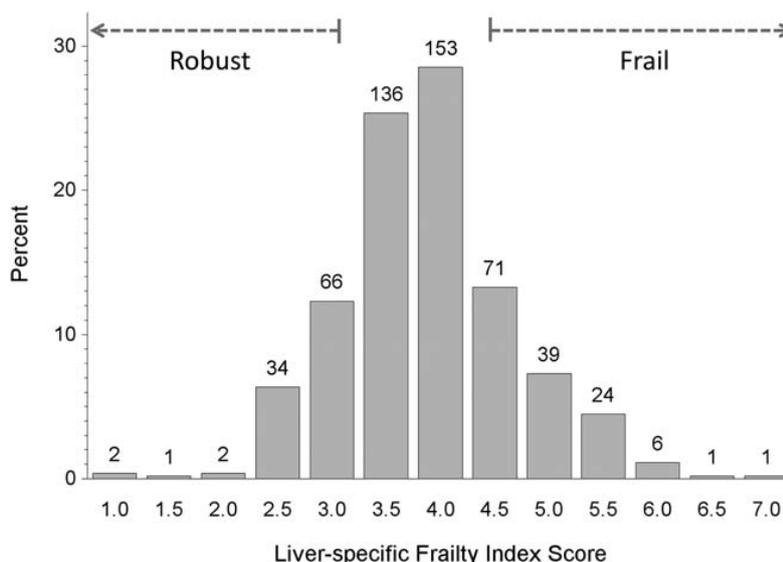


Abb. 10 Darstellung der Grenzwerte des Liver Frailty Index nach Lai et al. bei Patienten mit einer LZ (Lai et al., 2017)

2.2.8 LUCAS-Fragebogen

Im LUCAS-Fragebogen (Longitudinale Urbane Cohorten-Alters-Studie) (siehe Anhang 1) werden jeweils 6 Fragen zu Risiken und 6 Fragen zu Reserven, oder auch Ressourcen genannt, gestellt (Dapp, 2014).

Die Einteilung erfolgt in fit, pre-frail und frail (Tab. 6). Bei einem gebrechlichen Patienten bestehen viele Risiken und wenige Ressourcen.

Tab. 6 Auswertung des LUCAS Fragebogen

FIT	Pre-FRAIL	FRAIL
3-6 Ressourcen < 3 Risiken	< 3 Risiken UND < 3 Ressourcen – ODER – ≥ 3 Risiken UND ≥ 3 Ressourcen	3-6 Risiken UND < 3 Ressourcen

2.2.9 Fragebogen zur Lebensqualität (EQ-5D-5L)

Der Fragebogen EQ-5D-5L (siehe Anhang 2) wird zur Erfassung der Lebensqualität genutzt und wurde 2005 von der EuroQol Gruppe erarbeitet. Der EQ-5D-5L umfasst 5 Dimensionen (5D) mit jeweils 5 Ebenen/Leveln (5L) (Tab. 7) (Herdman et al., 2011).

Tab. 7 Dimensionen und Ebenen des EQ-5D-5L Fragebogens

5 Dimensionen	5 Ebenen
Beweglichkeit / Mobilität	Keine Probleme
Für sich selbst sorgen	Leichte Probleme
Alltägliche Tätigkeiten	Mäßige Probleme
Schmerzen / Beschwerden	Große Probleme
Angst / Depression	Extreme Probleme / Nicht in der Lage die Dimension auszuführen

Bei jeder Dimension darf nur eine Ebene ausgewählt werden. Aus den ausgewählten Ebenen ergibt sich ein individuelles fünfstelliges Gesundheitsprofil. Der beste Gesundheitszustand wird durch „11111“ und der schlechteste durch „55555“ dargestellt. Aus dem jeweiligen Gesundheitsprofil ergibt sich über eine validierte länderspezifische Tabelle der EuroQol Gruppe der EQ-5D-5L-Index. Der beste

„Index-Wert“ für Deutschland liegt bei 1,000 und der schlechteste bei -0,205. Der EQ-5D-5L Fragebogen beinhaltet zusätzlich die visuelle Analog-Skala (EQ VAS), welche die Einschätzung der tagesaktuellen Gesundheit darstellt. Diese Skala bildet die Zahlen von 0 bis 100 ab. Hierbei stellt 0 den schlechtesten und 100 den besten Gesundheitszustand dar. Der Patient markiert auf dieser Skala seine gefühlte „Gesundheit heute“ und notiert diese in das danebenstehende Kästchen (Herdman et al., 2011).

2.2.10 Zahlenverbindungstest (ZVT)

Der ZVT wurde zur Beurteilung einer möglichen Beeinträchtigung der Leistung in den Funktionstests der Sarkopenie oder Frailty durch eine HE erhoben. Der ZVT vom Typ A (siehe Anhang 3) wurde entsprechend dem Standard durchgeführt (Zhan & Stremmel, 2012).

2.2.11 Nutritional Risk Screening (NRS)

Zur Erfassung einer Mangelernährung wird die validierte Screening-Methode Nutritional Risk Screening (NRS 2002) von Kondrup et al. benutzt (siehe Anfang 4) (Kondrup, 2003). Hierbei werden das Alter, der aktuelle BMI, ein Gewichtsverlust in den letzten 3 Monaten, die Nahrungszufuhr, der Allgemeinzustand und ein Bestehen von Aszites erfragt. Für die Störung des Ernährungszustandes und für die Krankheitsschwere werden jeweils bis zu 3 Punkte vergeben. Bei einem Alter von über 70 Jahren wird ein weiterer Punkt vergeben. Liegt der Gesamtscore, welcher zwischen 0 und 7 Punkten liegen kann, bei 3 oder mehr Punkten, besteht ein erhöhtes Ernährungsrisiko, welches eine Erstellung eines Ernährungsplanes erfordert (Schütz, Valentini, & Plauth, 2005).

2.2.12 Labor

Im Rahmen der klinischen Routine wurden folgende Laborparameter erhoben: die Serummarker wie Hämoglobin, Natrium, Albumin, Bilirubin, und MELD, Hormone wie IGF-1, Vitamine wie das Vitamin D, Gerinnungsmarker wie INR und inflammatorische Marker (Al Saedi, Feehan, Phu, & Duque, 2019; Petermann-Rocha, Gray, Pell, Celis-Morales, & Ho, 2020). Es wurden die Referenzbereiche des Labors des UKE verwendet.

2.3 Datenerfassung

Die erforderlichen Patientendaten wurden aus der medizinischen Datenbank „Soarian“ erhoben. Die CT-Bilder wurden aus der radiologischen Datenbank „PACS“ (Picture Archiving Communication System) mittels des Programms „Universal Viewer“ (Version 6.0) erhoben. Die Daten wurden pseudonymisiert untersucht und nach Abschluss der Studie in anonymisierter Form archiviert. Der Zugang zu diesen Daten besteht nur für das an der Studie beteiligte medizinische Personal.

Nach den Vorschriften des Datenschutzgesetzes des UKE wurden die personenbezogenen Daten der Patienten verändert, sodass ein Rückschluss auf eine bestimmte Person nicht mehr möglich war. Zudem wurden alle Patienten über die Messungen aufgeklärt und haben ihr mündliches und schriftliches Einverständnis gegeben. Für diese Studie liegt ein Ethikvotum mit der Nummer 2021-10465-BO-ff vor.

2.4 Statistische Analyse

Die statistische Auswertung erfolgte über das Statistik Programm „SPSS“ (Statistical Package für Social Sciences) mit der aktuellen Version IBM SPSS Statistics 27 für Windows. Für die statistische Analyse erfolgte eine statistische Beratung durch die Fachabteilung der medizinischen Biometrie und Epidemiologie des UKEs.

Die erhobenen Daten wurden deskriptiv ausgewertet. Die Häufigkeiten wurden in absoluten Zahlen und Prozent angegeben oder als Mittelwert und Standardabweichung berechnet. Der Gruppenvergleich von kategorialen Variablen wurde mit dem Chi-Quadrat-Test erhoben. Die Gruppenvergleiche von metrischen Variablen wurden mittels des nichtparametrischen Mann-Whitney-U-Tests gemacht. Eine Signifikanz lag bei einem p-Wert von $p < 0,05$ vor. Vergleiche von mehr als 2 Gruppen erfolgten mittels des Kruskal-Wallis-Tests.

Für die klinische Wertigkeit der einzelnen Untersuchungsmethoden wurden die verschiedenen Diagnoseverfahren jeweils von der Sarkopenie und der Frailty auf ihre Sensitivität, Spezifität, positiven und negativen prädiktiven Werte im Vergleich zum jeweiligen Goldstandard CT und LFI untersucht. Zu jedem Wert wurde das 2-seitige 95% Logit-Konfidenzintervall mitbestimmt. Im Falle einer Sensitivität, Spezifität oder den prädiktiven Werten von 100%, konnte dieses Intervall nicht berechnet werden.

Zur weiteren Analyse vom Zusammenhang der Komplikationen einer LZ und einer Sarkopenie oder Frailty wurde bei metrischen Variablen eine einfache lineare

Regression mit Interpretation der Regressionskoeffizienten und bei nominalen Variablen eine binäre logistische Regression mit Interpretation der Odds Ratio durchgeführt. Es wurden auch die Konfidenzintervalle und p-Werte mitbestimmt.

Um den Zusammenhang von den Komplikationen einer LZ und einer Sarkopenie oder Frailty um Störgrößen wie der Ätiologie der LZ, einem TIPS, Child-Pugh-Score und MELD oder auch weiteren Einflussfaktoren wie Alter und Geschlecht adjustieren zu können, wurden die Regressionsmodelle gewählt.

3 Ergebnisse

3.1 Stichprobe

3.1.1 Soziodemographische Daten

Es haben 106 Patienten der Leberambulanz des UKE aus dem Studienzeitraum 25.02.2021 - 30.11.2021 die Einschlusskriterien erfüllt (Abb. 11).

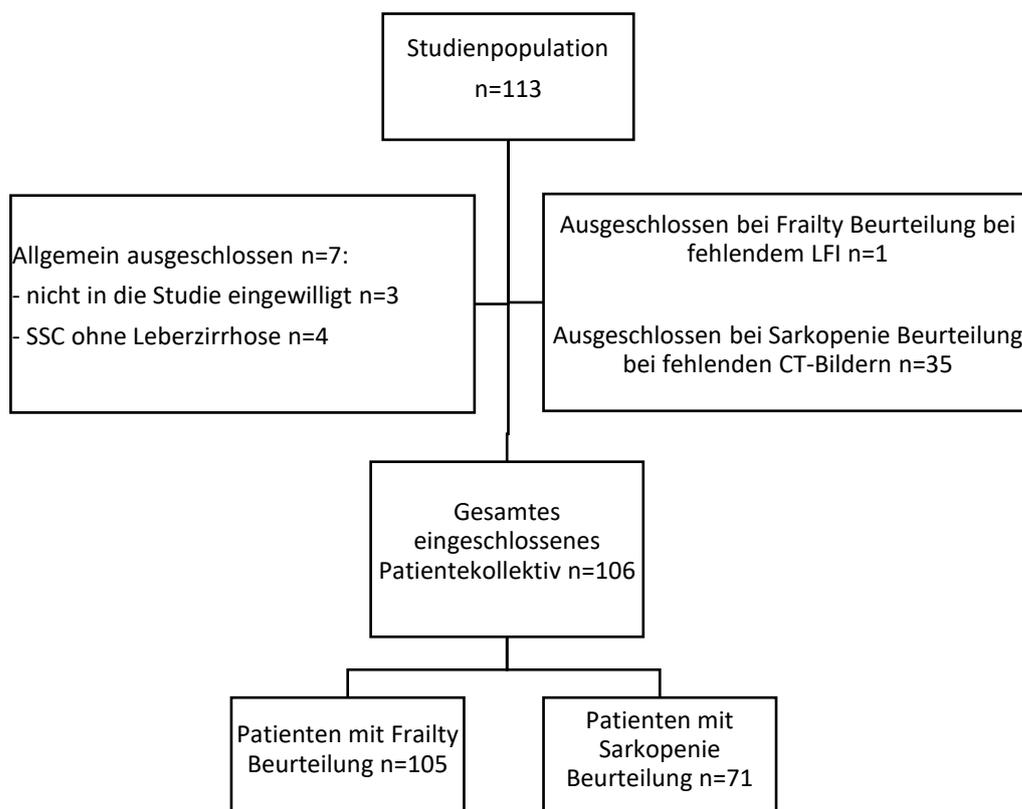


Abb. 11 Flow-Chart der Studienpopulation

Die Tab. 8 zeigt die soziodemographischen Daten aller Studienteilnehmer, von denen 66 (62,3%) männliche Teilnehmer waren. Der Altersmittelwert lag bei 54

Jahren mit einer Standardabweichung von 9 Jahren. Die häufigste Ätiologie der LZ stellte die äthyltoxische Genese in 45 (48,9%) Patienten dar. Zusätzlich wurden die Patienten aufgeteilt nach einer kompensierten (Child-Pugh-Gruppe A) und dekompenzierten (Child-Pugh-Gruppen B und C) LZ. Einen Child-Pugh-Score A hatten 24 Patienten, während ein Child-Pugh-Score B bzw. C auf 35 bzw. 47 Patienten zutraf. Bei den dekompenzierten Patienten wurde neben einem häufigeren Vorkommen eines Aszites und einer HE, ein signifikantes Auftreten pathologischer Laborparameter wie ein erhöhter MELD-Score und ein geringer IGF-1 festgestellt (Tab. 8).

Während des 9-monatigen Studienzeitraumes wurden 17 (16,0%) Patienten transplantiert, von denen 15 Patienten eine dekompenzierte LZ hatten. Es verstarben 12 (11,3%) Patienten auf der Warteliste für eine LTX und 2 (1,9%) Patienten post-LTX in dem Studienzeitraum. Die Ursache der LZ war bei 11 der 14 Verstorbenen eine äthyltoxische Genese und 10 der 14 Verstorbenen waren Männer. Von den 14 Verstorbenen zeigten alle eine dekompenzierte LZ und es erhielten 2 (14,3%) dieser Patienten vor ihrem Tod eine LTX. Einer der beiden Patienten verstarb 27 Tage nach der LTX und der andere Patient 68 Tage nach der LTX. Bei beiden Patienten führte ein Multiorganversagen zum Tode.

Tab. 8 Soziodemographische Daten des gesamten Patientenkollektives und der Patienten aufgeteilt nach einer kompensierten und dekompenzierten Leberzirrhose

Variablen	Gesamtes Patientenkollektiv (N=106)	Kompensierte LZ (Child-Pugh-Score A, N=24)	Dekompenzierte LZ (Child-Pugh-Score B und C, N=82)	p-Wert*
Alter in Jahren (M, SD)	54 (± 9,36)	57,4 (± 8,85)	53 (± 9,32)	0,058
Männlich (n, %)	66 (62,3)	17 (70,8)	49 (59,8)	0,325
BMI in kg/m ² (M, SD)	28 (± 6,7)	29,2 (± 7,8)	27,6 (± 6,3)	0,421
Ätiologie der LZ (n=92, %)				<0,001
Äthyltoxisch	45 (48,9)	4 (28,6)	41 (52,6)	
Virushepatitiden	5 (5,4)	0	5 (6,4)	
PBC/PSC	19 (20,7)	6 (42,9)	13 (16,6)	
NAFLD	6 (6,5)	0	6 (7,7)	
Kryptogen	9 (9,8)	3 (21,4)	6 (7,7)	
Andere	8 (8,7)	1 (7,1)	7 (9)	
HCC vorhanden (n, %)	14 (13,2)	10 (41,7)	4 (4,9)	<0,001

Variablen	Gesamtes Patientenkollektiv (N=106)	Kompensierte LZ (Child-Pugh- Score A, N=24)	Dekompensierte LZ (Child-Pugh- Score B und C, N=82)	p-Wert*
Aszites (n, %)				<0,001
Kein	43 (40,6)	22 (91,7)	21 (25,6)	
Moderat	37 (34,9)	2 (8,3)	35 (42,7)	
Massiv	26 (24,5)	0	26 (31,7)	
Periphere Ödeme (n, %)	33 (31,1)	1 (4,2)	32 (39)	0,001
HE (n, %)				
Rifaximineinnahme	52 (49,1)	5 (20,8)	47 (57,3)	0,002
ZVT $\geq 60s$ (n=105)	44 (41,9)	9 (37,5)	35 (43,2)	0,619
Hämoglobin erniedrigt** (n, %)	85 (80,2)	10 (41,7)	75 (91,5)	<0,001
Hyponatriämie** (n, %)	43 (40,6)	1 (4,2)	42 (51,2)	<0,001
Hypoalbuminämie** (n, %)	80 (75,5)	6 (25)	74 (90,2)	<0,001
Erhöhtes Bilirubin** (n, %)	83 (78,3)	11 (45,8)	72 (87,8)	<0,001
MELD-Score (n=98) (M, SD)	17,2 (\pm 6,8)	9,3 (\pm 1,7)	19 (\pm 6,2)	<0,001
GFR (ml/min) (n=80) (M, SD)	47,7 (\pm 21,6)	60,7 (\pm 19,3)	43,1 (\pm 20,6)	0,001
INR (M, SD)	1,4 (\pm 0,3)	1,1 (\pm 0,1)	1,5 (\pm 0,3)	<0,001
IGF-1 erniedrigt ** (n=67) (n, %)	31 (46,3)	5 (25)	26 (55,3)	0,023
Vit. D Mangel ($\mu g/l$) (M, SD)	24,2 (\pm 13,1)	27,7 (\pm 10,7)	23 (\pm 13,7)	0,023

Werte sind angegeben als Anzahl und Prozent (n, %) oder als Mittelwert und Standardabweichung (M, SD). Abkürzungen: BMI=Body Mass Index, HCC=hepatozelluläres Karzinom, GFR=Glomeruläre Filtrationsrate, HE= Hepatische Enzephalopathie, IGF-1=Insulin growth like Factor -1, INR=International normalized ratio, LZ=Leberzirrhose MELD=Model for End-stage Liver Disease, NAFLD=Nicht alkoholische Fettlebererkrankung, PBC=Primäre biliäre Cholangitis, PSC=Primär sklerosierende Cholangitis, Vit. B12=Vitamin B12, Vit. D=Vitamin D, ZVT=Zahlenverbindungstest. *p-Werte zwischen kompensierter und dekomensierter LZ gemessen mittels Chi-Quadrat-Test (kategoriale Variablen) und Mann-Whitney-U-Test (metrische Variablen). **Referenzbereich der Laborwerte: Hämoglobin 13,9-17,7g/dl (Männer) und 12,4-16,1g/dl (Frauen), Natrium 135-145 mmol/l, Albumin 34-50g/l, Bilirubin 9,3-1,2mg/dl, IGF-1 43-220 $\mu g/l$, Vitamin B12 211-911ng/l

3.1.2 Untersuchungsergebnisse des Patientenkollektivs

Bei dekomensierten Patienten konnte in 69,9% eine Mangelernährung im NRS festgestellt werden, während kompensierte Patienten in 17,4% eine Mangelernährung aufwiesen (Tab. 9).

Zusätzlich wurde das Patientenkollektiv auf eine Sarkopenie und Frailty untersucht. Im Abdomen-CT zeigte sich anhand der SMI-Grenzwerte bei 80,3% der Patienten eine Sarkopenie und 21,0% der Patienten wurden im LFI als gebrechlich eingestuft. Insbesondere bei der Frailty war festzustellen, dass Patienten mit einer dekompensierten LZ eine signifikant höhere Gebrechlichkeit aufwiesen als Patienten mit einer kompensierten LZ. Es konnte belegt werden, dass bei Patienten mit einer kompensierten LZ bereits ein hoher Anteil von sarkopenen Patienten vorlag und kein signifikanter Unterschied zu Patienten mit dekompensierter LZ vorhanden war. Die Lebensqualität in Form von dem „Index-Wert“ und der „Gesundheit heute“ im EQ-5D-5L-Fragebogen war von Patienten mit einer dekompensierten LZ signifikant geringer als von kompensierten Patienten.

Tab. 9 Untersuchungsergebnisse des gesamten Patientenkollektivs und der Patienten aufgeteilt nach einer kompensierten und dekompensierten Leberzirrhose

Variablen	Gesamtes Patientenkollektiv (N=106)	Kompensierte LZ (Child-Pugh-Score A, N=24)	Dekompensierte LZ (Child-Pugh-Score B und C, N=82)	p-Wert*
NRS \geq 3 Punkte (n=96) (n, %)	55 (57,3)	4 (17,4)	51 (69,9)	0,001
CT (SMI) (n=71) (n, %) Sarkopenie	57 (80,3)	8 (61,5)	49 (84,5)	0,060
LFI (n=105) (n, %)				0,008
Fit	23 (21,9)	10 (41,7)	13 (16)	
Prefrail	60 (57,1)	13 (54,2)	47 (58)	
Frail	22 (21,0)	1 (4,2)	21 (26)	
Lebensqualität „Index-Wert“ (n=95) (M, SD)	0,78 (\pm 0,26)	0,85 (\pm 0,23)	0,76 (\pm 0,27)	0,029
Lebensqualität „Gesundheit heute“ (n=91) (M, SD)	62,73 (\pm 27,09)	77,59 (\pm 23,61)	57,99 (\pm 26,55)	0,002

Werte sind angegeben als Anzahl und Prozent (n, %) oder als Mittelwert und Standardabweichung (M, SD). Abkürzungen: NRS=Nutritional Risk Screening, CT=Computertomographie, SMI=Skelettmuskelindex, LFI=Liver Frailty Index, LTX=Lebertransplantation. *p-Werte zwischen kompensierter und dekompensierter LZ gemessen mittels Chi-Quadrat-Test (kategoriale Variablen) und Mann-Whitney-U-Test (metrische Variablen).

3.2 Sarkopenie

3.2.1 Soziodemographische Daten

Die Tab. 10 zeigt, dass im Goldstandard CT gemessen anhand des SMI 57 (80,3%) Patienten eine Sarkopenie hatten. Von den sarkopenen Patienten waren mit 71,9% hochsignifikant mehr Männer, währenddessen bei den Patienten ohne Sarkopenie Frauen mit 57,1% die größere Gruppe darstellten. In der Hälfte (51,9%) der sarkopenen Patienten war die Ursache der LZ eine äthyltoxische Genese. Sarkopene Patienten hatten einen hochsignifikant schlechteren Child-Pugh-Score als Patienten ohne Sarkopenie. Ungefähr ein Drittel der sarkopenen Patienten hatte einen massiven Aszites, während Patienten ohne Sarkopenie signifikant weniger Aszites aufwiesen. Es wurden abgesehen von einem signifikant erhöhten MELD-Score und Vitamin-D Mangel bei sarkopenen Patienten keine signifikanten Unterschiede von pathologischen Laborparameter zwischen Patienten mit und ohne Sarkopenie beobachtet.

Zudem wurde untersucht, wie viele Patienten bis zum Studienende transplantiert wurden oder verstorben sind. In dem Studienzeitraum sind 13 (18,3%) Patienten verstorben, von denen 12 (92,3%) Patienten sarkopen waren. Alle der 13 (18,3%) transplantierten Patienten waren sarkopen.

Tab. 10 Soziodemographische Daten der Patienten anhand des Goldstandards CT nach den SMI-Grenzwerten von Carey et al.

Variablen	Alle Patienten mit Sarkopenie Beurteilung (n=71)	Keine Sarkopenie* (n=14; 19,7%)	Sarkopenie* (n=57; 80,3%)	p-Wert**
Alter in Jahren (M, SD)	55 (± 8,4)	55,3 (± 7,9)	54,2 (± 9,4)	0,834
Männlich (n, %)	47 (66,2)	6 (42,9)	41 (71,9)	0,039
BMI in kg/m ² (M, SD)	25,9 (± 4,8)	28,8 (± 6,2)	27,4 (± 5,8)	0,492
Ätiologie der LZ (n=63, %)				0,580
Äthyltoxisch	32 (50,7)	5 (45,5)	27 (51,9)	
Virushepatitiden	4 (6,3)	1 (9,1)	3 (5,8)	
PBC, PSC	11 (17,5)	2 (18,2)	9 (17,3)	
NAFLD	5 (7,9)	0	5 (9,6)	
Kryptogen	7 (11,1)	3 (27,3)	4 (7,7)	
Andere	4 (6,3)	0	4 (7,7)	
HCC vorhanden (n, %)	8 (11,3)	3 (21,4)	5 (8,8)	0,180

Child-Pugh-Score (n, %)				0,003
A	13 (18,3)	5 (35,7)	8 (14)	
B	19 (26,8)	7 (50,0)	12 (21,1)	
C	39 (54,9)	2 (14,3)	37 (64,9)	
Aszites (n, %)				0,037
Kein	21 (29,6)	8 (57,1)	13 (22,8)	
Moderat	28 (39,4)	4 (28,6)	24 (42,1)	
Massiv	22 (31)	2 (14,3)	20 (35,1)	
Periphere Ödeme (n, %)	26 (36,6)	4 (28,6)	22 (38,6)	0,485
HE (n, %)				
Rifaximineinnahme	41 (57,7)	9 (64,3)	32 (56,1)	0,580
ZVT ≥60s	31 (43,7)	5 (35,7)	26 (45,6)	0,503
Erniedrigtes Hämoglobin*** (n, %)	60 (84,5)	10 (71,4)	50 (87,7)	0,131
Hyponatriämie*** (n, %)	37 (52,1)	5 (35,7)	32 (56,1)	0,170
Hypoalbuminämie*** (n, %)	53 (74,6)	8 (57,1)	45 (78,9)	0,093
Erhöhtes Bilirubin*** (n, %)	59 (83,1)	10 (71,4)	49 (86)	0,193
MELD-Score (n=68) (M, SD)	17,3 (± 6,7)	14,0 (± 4,9)	19,0 (± 7,4)	0,006
GFR (ml/min) (n=57) (M, SD)	43,2 (± 21,9)	53,5 (± 21,7)	42,8 (± 22,2)	0,107
INR (M, SD)	1,4 (± 0,3)	1,3 (± 0,3)	1,5 (± 0,4)	0,122
IGF-1 erniedrigt*** (n=44) (n, %)	21 (47,7)	3 (25)	18 (56,3)	0,065
Vitamin D Mangel (µg/l) (n=62) (M, SD)	24,4 (± 14)	30,7 (± 12)	22,9 (± 14)	0,023

Werte sind angegeben als Anzahl und Prozent (n, %) oder als Mittelwert und Standardabweichung (M, SD). Abkürzungen: BMI=Body Mass Index, GFR=Glomeruläre Filtrationsrate, HCC=hepatozelluläres Karzinom, HE=Hepatische Enzephalopathie, IGF-1=Insulin growth like Factor -1, INR=International normalized ratio, LZ=Leberzirrhose, MELD=Model for End-stage Liver Disease, NAFLD=Nicht alkoholische Fettlebererkrankung, PBC=Primäre biliäre Cholangitis, PSC=Primär sklerosierende Cholangitis, ZVT=Zahlenverbindungstest. *Sarkopenie anhand des SMI bei Männern <50cm²/m², bei Frauen <39 cm²/m². **Chi-Quadrat-Test bei kategorialen Variablen und Mann-Whitney-U-Test bei metrischen Variablen. ***Referenzbereich der Laborwerte: Hämoglobin 13,9-17,7g/dl (Männer) und 12,4-16,1g/dl (Frauen), Natrium 135-145 mmol/l, Albumin 34-50g/l, Bilirubin 9,3-1,2mg/dl, IGF-1 43-220µg/l, Vitamin B12 211-911ng/l

3.2.2 Untersuchungsergebnisse der Patienten mit einer Sarkopenie Beurteilung

In Tab. 11 konnte dargestellt werden, dass bei 68% der sarkopenen Patienten eine Mangelernährung im NRS vorlag. Zusätzlich wurde untersucht, inwiefern die weiteren Untersuchungsmethoden einer Sarkopenie im Vergleich zum Goldstandard CT die Patienten als sarkopen einstufen konnten. Die ärztliche Einschätzung konnte im Vergleich zum CT mit 75% die meisten Patienten als richtig sarkopen einschätzen. Dahingegen konnte die Handkraftmessung bei dem Hauptteil (82,1%) von den im CT als sarkopen eingestuft Patienten keine Sarkopenie feststellen.

Tab. 11 Vergleich der Untersuchungsmethoden bei Patienten mit einer Sarkopenie-Beurteilung anhand des SMI im Abdomen-CT

Variablen	Alle Patienten mit Sarkopenie Beurteilung (n=71)	Keine Sarkopenie* (n=14; 19,7%)	Sarkopenie* (n=57; 80,3%)	p-Wert**
NRS \geq 3 Punkte (n=63)	40 (63,5)	6 (46,2)	34 (68)	0,320
BIA-Messung (n=69) Sarkopenie (PhA < 5°)	46 (66,7)	8 (69,2)	38 (67,9)	0,663
Arzt Sarkopenie (n=61) Sarkopenie	43 (70,5)	7 (53,8)	36 (75)	0,097
Handkraft (n=70) Sarkopenie	10 (14,3)	0	10 (17,9)	0,088
Stuhl-Aufsteh-Test (n=54) Sarkopenie	30 (55,6)	5 (38,5)	25 (61)	0,155
Ganggeschwindigkeit (n=58) Sarkopenie	24 (41,4)	5 (38,5)	19 (42,2)	0,808

Alle Werte sind angegeben als Anzahl und Prozent (n, %). Abkürzungen: BIA=Bioelektrische Impedanzanalyse, NRS=Nutritional Risk Screening. *Sarkopenie anhand des SMI bei Männern <50cm²/m², bei Frauen <39 cm²/m². **Chi-Quadrat-Test bei kategorialen Variablen und Mann-Whitney-U-Test bei metrischen Variablen.

3.2.3 Diagnostische Performance einer Sarkopenie

Die Prävalenz einer Sarkopenie fiel in den verschiedenen Untersuchungsmethoden (Abb. 12) unterschiedlich aus. Im CT gemessen anhand des SMI hatten 57 (80,3%) Patienten eine Sarkopenie. In der BIA Messung eingeteilt anhand des PhA wurden 46 (66,7%) sarkopene Patienten festgestellt. Die ärztliche Einschätzung identifizierte 42 (70,5%) Patienten als sarkopen. Die Handkraft entdeckte 10 (14,3%) Patienten

mit einer Sarkopenie. Im Stuhl-Aufsteh-Test wiesen 30 (55,6%) Patienten eine Sarkopenie auf. Die Ganggeschwindigkeit stuft 24 (41,4%) als sarkopen ein.

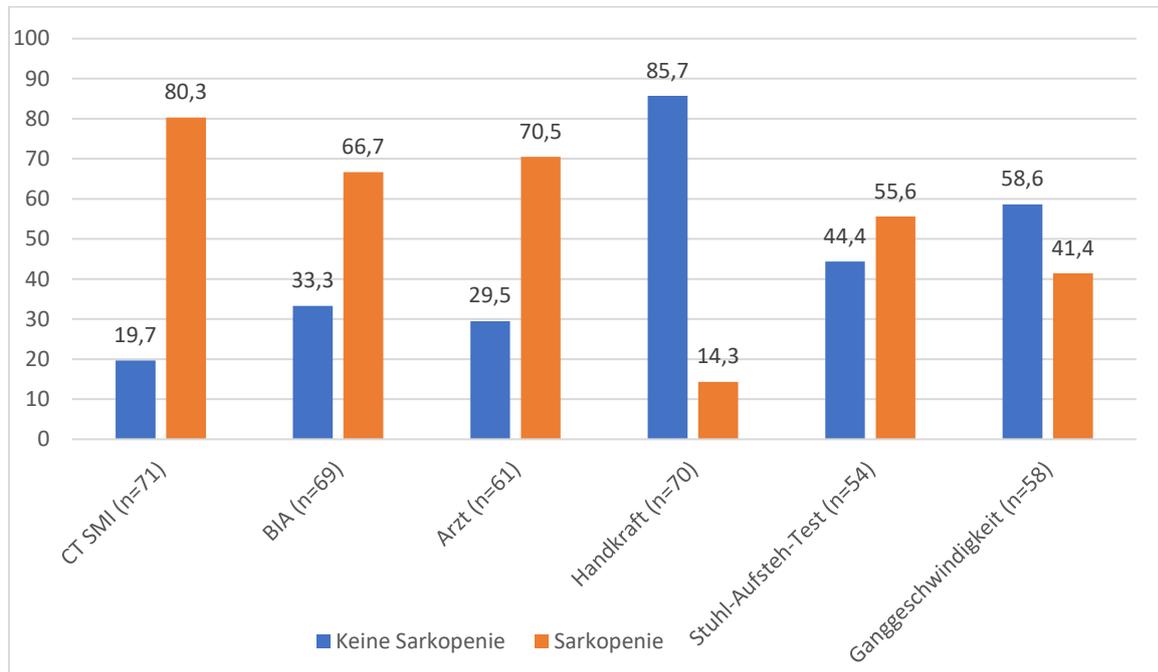


Abb. 12 Darstellung der prozentualen Häufigkeiten einer Sarkopenie bei den verschiedenen Untersuchungsmethoden

Abkürzungen: CT=Computertomographie, SMI=Skelettmuskelindex, BIA=Bioelektrische Impedanzanalyse. *Grenzwerte einer Sarkopenie: SMI <50cm²/m² (Männer) und <39 cm²/m² (Frauen); PhA (Phasenwinkel) <5°; Handkraft <27kg (Männer) und <16kg (Frauen); Stuhl-Aufsteh-Test >15s für fünfmal Aufstehen; Ganggeschwindigkeit <0,8m/s

Diese Diagnosemethoden wurden auf ihre zeitliche Ausführungsdauer und Kosten untersucht (Tab. 12). Die CT-Messung war die zeitaufwendigste Methode. Die alleinige Bildauswertung hat durchschnittlich 11 Minuten gedauert. Zusätzlich war die CT-Messung mit den höchsten Kosten verbunden. Dahingegen waren die ärztliche Einschätzung und der Stuhl-Aufsteh-Test in maximal einer Minute am schnellsten zu absolvieren und zudem mit sehr geringen Kosten verbunden.

Tab. 12 Übersicht der Untersuchungsmethoden einer Sarkopenie mit Darstellung der Zeitdauer und Kosten

Messmethodik	Zeitdauer in Minuten	Kosten
Computer Tomographie (Auswertung)	10-12	Sehr hoch
Bioelektrische Impedanzanalyse	5	Mittel
Ärztliche Einschätzung (Blickdiagnose)	<1	Sehr gering
Handkraftmessung	1-2	Gering
Stuhl-Aufsteh-Test	<1	Sehr gering
Ganggeschwindigkeitsmessung	1	Sehr gering

In Tab. 13 wurden die Diagnoseverfahren einer Sarkopenie mit dem Goldstandard CT in Bezug auf die Sensitivität, Spezifität und prädiktiven Werte untersucht.

Die ärztliche Einschätzung konnte die meisten Patienten als richtig sarkopen einstufen (Sensitivität=75%). Die Handkraftmessung konnte zwar alle Patienten ohne Sarkopenie richtig als nicht-sarkopen diagnostizieren (Spezifität=100%), allerdings bei einer Sensitivität von 17,9% wenige Patienten als richtig sarkopen erkennen. Die positiven Vorhersagewerte lagen abgesehen von der Ganggeschwindigkeit bei allen anderen Diagnoseverfahren bei über 80%. Es impliziert eine hohe Wahrscheinlichkeit, dass ein als sarkopen eingestufter Patient tatsächlich eine Sarkopenie im CT aufwies. Die negativen prädiktiven Werte lagen jedoch zwischen 20 und 33%, sodass eine geringe Wahrscheinlichkeit vorlag, dass ein Patient ohne Sarkopenie auch tatsächlich im CT keine Sarkopenie aufzeigte.

Das CT kann von keiner anderen Untersuchungsmethode für eine absolut sichere Diagnose ersetzt werden, jedoch können die ärztliche Einschätzung, die BIA-Messung und der Stuhl-Aufsteh-Test eine solide Grundlage zur Diagnose einer Sarkopenie bilden.

Tab. 13 Diagnostische Performance der verschiedenen Untersuchungsmethoden einer Sarkopenie im Vergleich zum Goldstandard CT (SMI)

Untersuchungsmethode	Sensitivität in % [95% KI]	Spezifität in % [95% KI]	PPV in % [95% KI]	NPV in % [95% KI]
BIA (PhA) (n=69)	67,9 [54,6-78,7]	38,5 [17-65,6]	82,6 [68,9-91,1]	21,7 [9,3-42,8]
Ärztliche Einschätzung (n=61)	75 [61-85,2]	46,2 [22,4-71,8]	83,7 [69,6-92]	33,3 [15,8-57,1]
Handkraft (n=70)	17,9 [9,9-30,1]	100	100	23,3 [14,3-35,6]
Stuhl-Aufsteh-Test (n=54)	61,0 [45,5-74,5]	61,5 [34,4-83]	83,3 [65,7-92,9]	33,3 [17,6-53,9]
Ganggeschwindigkeit (n=58)	42,2 [28,8-56,9]	61,5 [34,4-83]	79,2 [58,7-91,1]	23,5 [12,2-40,5]

Abkürzungen: KI=Konfidenzintervall, PPV= Positiver prädiktiver Wert, NPV=Negativer prädiktiver Wert, BIA=Bioelektrische Impedanzanalyse, PhA=Phasenwinkel.

3.3 Gebrechlichkeit (Frailty)

3.3.1 Soziodemographische Daten

In der Studienpopulation waren 22 (21%) Patienten gebrechlich, von denen mehr Männer als Frauen waren. Mit einer höheren Gebrechlichkeit wurde auch ein höherer Altersmittelwert erkennbar. Die äthyltoxische Genese stellte bei Patienten mit einer Prefrailty und Frailty die Hauptursache der LZ dar. Bei einer höheren Gebrechlichkeit konnte ein hochsignifikant schlechterer Child-Pugh-Score festgestellt werden. Von den gebrechlichen Patienten hatten 63,6% einen Child-Pugh-Score C. Fast die Hälfte der gebrechlichen Patienten hatte einen massiven Aszites, während Patienten mit einer Prefrailty und ohne eine Frailty signifikant weniger Aszites aufwiesen. Zudem konnten pathologische Laborparameter wie ein signifikant erhöhter MELD-Score bei Patienten mit einer Frailty beobachtet werden (Tab. 14).

Zusätzlich wurde untersucht, wie viele Patienten in dem Studienzeitraum transplantiert wurden oder verstorben sind. Es erhielten 16 unserer Patienten eine LTX, von denen mit 10 Patienten der Hauptteil eine Prefrailty aufwies. Es wurden 4 fitte und 2 gebrechliche Patienten transplantiert. Es sind 14 Patienten verstorben, von denen mit 12 Patienten der Hauptteil gebrechlich waren. Es ist kein fitter Patient unserer Studienpopulation verstorben.

Tab. 14 Soziodemographische Daten der Patienten anhand des Goldstandards Liver Frailty Index

Variablen	Fit* (n=23; 21,9%)	Prefrailty* (n=60; 57,1%)	Frailty* (n=22; 21%)	p-Wert**
Alter in Jahren (M, SD)	51,7 (± 9,8)	53,4 (± 9,5)	57,6 (± 8)	0,15
Männlich (n, %)	18 (78,3)	33 (55)	15 (68,2)	0,123
BMI in kg/m ² (M, SD)	27,76 (± 5,11)	28,4 (± 7,37)	27,1 (± 6,55)	0,942
Ätiologie der LZ (n=91, %)				0,127
Äthyltoxisch	5 (27,7)	26 (50)	13 (61,9)	
Virushepatitiden	0	4 (7,7)	1 (4,8)	
PBC/PSC	9 (50)	9 (17,3)	1 (4,8)	
NAFLD	1 (5,6)	4 (7,7)	1 (4,8)	
Kryptogen	1 (5,6)	6 (11,5)	2 (9,5)	
Andere	2 (11,1)	3 (5,8)	2 (9,5)	
HCC vorhanden (n, %)	5 (21,74)	8 (13,33)	1 (4,55)	0,237
Child-Pugh-Score (n, %)				0,001
A	10 (43,5)	13 (21,6)	1 (4,6)	
B	11 (47,8)	16 (26,7)	7 (31,8)	
C	2 (8,7)	31 (51,7)	14 (63,6)	
Aszites (n, %)				<0,001
Kein	19 (82,6)	19 (31,7)	5 (22,7)	
Moderat	4 (17,4)	25 (41,7)	7 (31,8)	
Massiv	0	16 (26,6)	10 (45,5)	
Periphere Ödeme (n, %)	4 (17,4)	17 (28,3)	12 (54,5)	0,020
HE (n, %)				
Rifaximineinnahme	6 (26,1)	30 (50)	15 (68,2)	0,018
ZVT ≥60s (n=104)	8 (35,8)	20 (33,9)	16 (72,7)	0,005
Erniedrigtes Hämoglobin*** (n, %)	14 (60,9)	50 (83,3)	20 (90,9)	0,026
Hyponatriämie*** (n, %)	3 (13)	25 (41,7)	14 (63,6)	0,002
Hypoalbuminämie*** (n, %)	14 (60,9)	46 (76,7)	19 (86,4)	0,130
Erhöhtes Bilirubin*** (n, %)	15 (65,2)	50 (83,3)	17 (77,3)	0,202
MELD Index (n=98) (M, SD)	13 (± 4,1)	17 (± 6,4)	20 (± 8,3)	0,002
GFR (ml/min) (M, SD)	64,1 (± 20)	44,1 (± 18,9)	40,7 (± 22,7)	0,005
INR (M, SD)	1,2 (± 0,3)	1,45 (± 0,3)	1,6 (± 0,3)	0,001
IGF-1 erniedrigt*** (n, %)	5 (33,3)	21 (48,8)	5 (62,5)	0,376
Vitamin D Mangel (M, SD)	21,6 (± 8,7)	25 (±13,6)	24,9 (± 16,4)	0,816

Werte angegeben als Anzahl und Prozent (n, %) oder als Mittelwert und Standardabweichung (M, SD). Abkürzungen: BMI=Body Mass Index, GFR=Glomeruläre Filtrationsrate, HCC=hepatozelluläres

Karzinom, HE=Hepatische Enzephalopathie, IGF-1=Insulin growth like Factor -1, INR=International normalized ratio, LZ=Leberzirrhose, MELD=Model for End-stage Liver Disease, NAFLD=Nicht alkoholische Fettlebererkrankung, PBC=Primäre biliäre Cholangitis, PSC=Primär sklerosierende Cholangitis, ZVT=Zahlenverbindungstest. *Einteilung anhand des Liver frailty Index. **Chi-Quadrat-Test (kategoriale Variablen) und Kruskal-Wallis-Test (metrische Variablen). **Referenzbereich der Laborwerte: Hämoglobin 13,9-17,7g/dl (Männer) und 12,4-16,1g/dl (Frauen), Natrium 135-145 mmol/l, Albumin 34-50g/l, Bilirubin 9,3-1,2mg/dl, IGF-1 43-220µg/l, Vitamin B12 211-911ng/l

3.3.2 Untersuchungsergebnisse der Patienten mit einer Frailty Beurteilung

In Tab. 15 konnte festgestellt werden, dass 84,2% der gebrechlichen Patienten eine Mangelernährung im NRS aufwiesen. Zusätzlich wurde die Einschätzung einer Frailty durch den LUCAS Fragebogen und die ärztliche Einschätzung mit dem Goldstandard LFI verglichen. Dabei konnten im LUCAS Fragebogen 53,3% der Patienten als gebrechlich richtig erkannt werden. In der ärztlichen Einschätzung wurden 66,7% der gebrechlichen Patienten korrekt als gebrechlich diagnostiziert. Keiner der als fit im LFI eingestuft Patienten wurde im LUCAS Fragebogen oder durch die ärztliche Blickdiagnose als gebrechlich eingeteilt.

Tab. 15 Vergleich der Untersuchungsmethoden der Patienten mit einer Frailty Beurteilung anhand des Liver Frailty Index

Variablen	Fit* (n=23; 21,9%)	Prefrailty* (n=60; 57,1%)	Frailty* (n=22; 21%)	p-Wert**
NRS (n=96) ≥3 Punkte	3 (14,3)	36 (64,3)	16 (84,2)	0,002
LUCAS Frailty (n=94)				0,001
Fit	18 (85,7)	26 (44,8)	5 (33,3)	
Prefrail	3 (14,3)	16 (27,6)	2 (13,3)	
Frail	0	16 (27,6)	8 (53,3)	
Arzt Frailty (n=90)				<0,001
Fit	16 (76,2)	20 (39,2)	2 (6,6)	
Prefrail	5 (23,8)	25 (49)	4 (26,7)	
Frail	0	6 (11,8)	12 (66,7)	

Alle Werte sind angegeben als Anzahl und Prozent (n, %). Abkürzung: NRS=Nutritional Risk Screening. *Frailty eingeteilt anhand des Liver Frailty Index. **Chi-Quadrat-Test bei kategorialen Variablen und Kruskal-Wallis-Test bei metrischen Variablen.

3.3.3 Diagnostische Performance einer Frailty

Die Prävalenz einer Frailty fiel in den verschiedenen Untersuchungsmethoden unterschiedlich aus (Abb. 13). In dieser Studie hatten im LFI 22 (21%) Patienten eine Frailty. Im LUCAS Fragebogen hatten 25 (26,3%) Patienten eine Frailty und laut der ärztlichen Einschätzung hatten 19 (20,9%) Patienten eine Frailty. Während im LFI der Hauptteil der Patienten eine Prefrailty hatte, schätzten sich die meisten Patienten nach dem LUCAS Fragebogen selbst als fit ein und nach der ärztlichen Einschätzung wurde die Hauptgruppe ebenfalls als fit eingestuft.

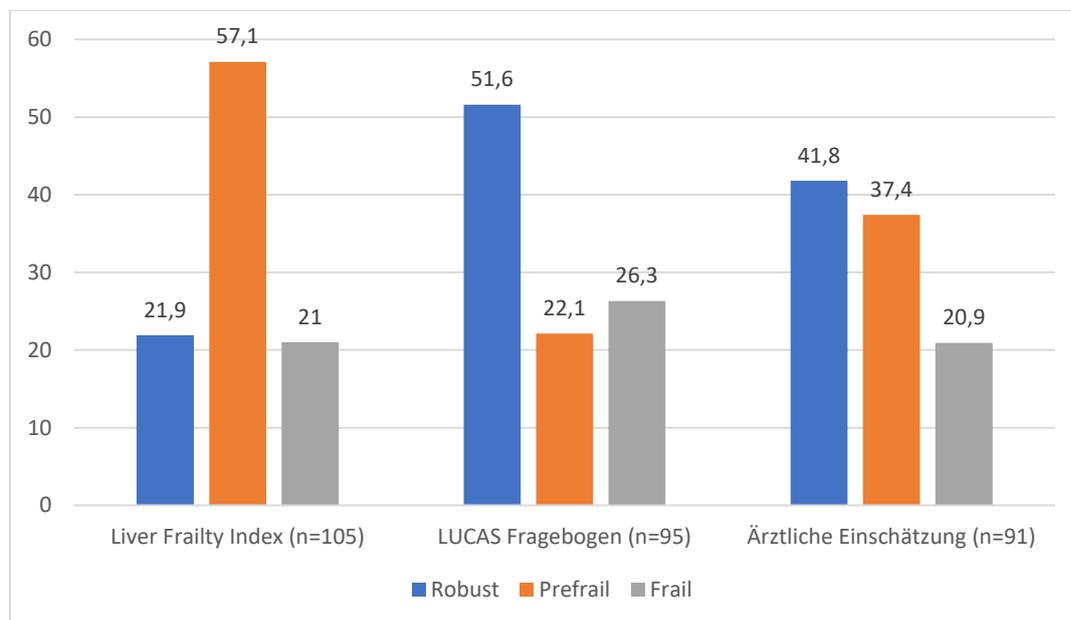


Abb. 13 Darstellung der prozentualen Häufigkeiten einer Frailty bei den verschiedenen Untersuchungsmethoden

Im Vergleich der zeitlichen Dauer und Kosten der verschiedenen Untersuchungsmethoden (Tab. 16) zeigte sich, dass die ärztliche Einschätzung die kürzeste Ausführungszeit benötigt hat und war zusammen mit dem länger dauernden LUCAS Fragebogen mit den geringsten Kosten verbunden.

Tab. 16 Übersicht der Untersuchungsmethoden einer Frailty mit Darstellung der Zeitdauer und Kosten

Messmethodik	Zeitdauer in Minuten	Kosten
Liver Frailty Index	4-5	Gering
LUCAS Fragebogen	5-6	Sehr gering
Ärztliche Einschätzung (Blickdiagnose)	<1	Sehr gering

Die verschiedenen Untersuchungsmethoden einer Frailty wurden auf ihre diagnostische Performance im Vergleich zu dem Goldstandard LFI getestet. Die Tab. 17 zeigt die Zusammenfassung der Patienten ohne Frailty und der Patienten mit Prefrailty zu einer Gruppe, welche gegen die Gruppe der gebrechlichen Patienten gestellt wurde. In Tab. 18 wurden die Patienten mit einer Prefrailty zu den Patienten mit einer Frailty in eine Gruppe zusammengefasst und gegen die Gruppe der fitten Patienten gestellt.

Die ärztliche Einschätzung erzielte in dem ersten Vergleich (Tab. 17) eine höhere Sensitivität und Spezifität, sodass mehr Patienten als richtig gebrechlich erkannt wurden und auch als richtig fit und prä-gebrechlich erkannt wurden als in dem LUCAS Fragebogen. Die ärztliche Blickdiagnose konnte mit einer höheren Wahrscheinlichkeit als der LUCAS Fragebogen Patienten als gebrechlich identifizieren, die auch tatsächlich im LFI gebrechlich waren (PPV=66,7%). Ebenfalls konnten im Vergleich zum LUCAS Fragebogen durch die ärztliche Blickdiagnose mehr Patienten als fit und prä-gebrechlich eingeschätzt werden, die auch tatsächlich im LFI keine Frailty aufwiesen (NPV=91,7%).

Tab. 17 Diagnostische Performance der Gruppen fit und prefrail versus frail im Vergleich zum Liver Frailty Index

Untersuchungsmethode	Sensitivität in % [95% KI]	Spezifität in % [95% KI]	PPV in % [95% KI]	NPV in % [95% KI]
LUCAS Fragebogen (n=94)	53,3 [29,3-75,9]	79,7 [69,5-87,2]	33,3 [17,6-53,9]	90 [80,5-95,2]
Ärztliche Einschätzung (n=90)	66,7 [42,9-84,2]	91,7 [82,7-96,2]	66,7 [42,9-84,2]	91,7 [82,7-96,2]

Abkürzungen: KI=Konfidenzintervall, PPV= Positiver prädiktiver Wert, NPV=Negativer prädiktiver Wert

In dem zweiten Test (Tab. 18) konnte die ärztliche Einschätzung im Vergleich zum LUCAS Fragebogen mehr Patienten richtig als prägebrechlich und gebrechlich identifizieren (Sensitivität=68,1%), aber es konnten durch die ärztliche Blickdiagnose weniger Patienten richtig als fit eingestuft werden (Spezifität=76,2%). Beide Diagnoseverfahren wiesen eine hohe Wahrscheinlichkeit auf, dass Patienten mit einer Prefrailty und Frailty auch tatsächlich eine Prefrailty und Frailty im LFI hatten (PPV=93,3% und 90,4%). Beide Diagnoseverfahren wiesen eine mittlere

Wahrscheinlichkeit auf, dass als fit eingestufte Patienten auch tatsächlich im LFI fit waren (NPV= 36,7% und 42,1%).

Tab. 18 Diagnostische Performance der Gruppen fit versus prefrail und frail im Vergleich zum Liver Frailty Index

Untersuchungsmethode	Sensitivität in % [95% KI]	Spezifität in % [95% KI]	PPV in % [95% KI]	NPV in % [95% KI]
LUCAS Fragebogen (n=94)	57,5 [46-68,3]	85,7 [63,9-95,3]	93,3 [81,3-97,8]	36,7 [24,5-50,9]
Ärztliche Einschätzung (n=90)	68,1 [56,3-78]	76,2 [54-89,7]	90,4 [78,9-95,9]	42,1 [27,6-58,1]

Abkürzungen: PPV= Positiver prädiktiver Wert, NPV=Negativer prädiktiver Wert

3.4 Zusammenhang von Sarkopenie und Frailty

Als zweites Ziel dieser Studie wollten wir untersuchen, inwiefern sarkopene Patienten auch gebrechlich sind bzw. gebrechliche Patienten auch sarkopen sind.

Es wurden in diese Untersuchung 70 Patienten mit einer Sarkopenie Beurteilung mittels des SMI im CT und Beurteilung der Frailty im LFI eingeschlossen (Tab. 19). Von den 56 sarkopenen Patienten hatten 30,4% eine Frailty. Beim Zusammenfassen der Patienten mit einer Prefrailty und Frailty zu einer Gruppe konnten wir feststellen, dass von den sarkopenen Patienten 89,3% auch eine Prefrailty oder Frailty aufwiesen.

Von den 19 gebrechlichen Patienten war der Hauptanteil (89,5%) auch sarkopen. Insgesamt waren 24,3% der Patienten sarkopen und gebrechlich. Der Pearson-Chi-Quadrat Test konnte zeigen, dass kein signifikanter Gruppenunterschied vorlag ($p=0,168$).

Zusammenfassend konnten wir zeigen, dass in unserer Studienpopulation gebrechliche Patienten auch vermehrt sarkopen waren, jedoch die sarkopenen Patienten nicht vermehrt gebrechlich waren. Die sarkopenen Patienten waren vermehrt prägebrechlich und gebrechlich.

Tab. 19 Darstellung des Zusammenhangs der Patienten (n=70) mit einer Beurteilung von Sarkopenie und Frailty

	Fit/Robust**	Prefraily**	Frailty**	Gesamt
Keine Sarkopenie*	4 (28,6)	8 (57,1)	2 (14,3)	14
Sarkopenie*	6 (10,7)	33 (58,9)	17 (30,4)	56
Gesamt	10	41	19	70

Werte angegeben in Anzahl (zeilenweise %). *Sarkopenie anhand des SMI bei Männern <50cm²/m², bei Frauen <39 cm²/m². **Frailty eingeteilt anhand des LFI

3.5 Einfluss von Sarkopenie oder Frailty auf die Komplikationen einer LZ

3.5.1 Patienten mit niedrigen Muskelindizes (SMI) oder hoher Gebrechlichkeit (LFI) haben einen schlechteren Child-Pugh-Score im Vergleich zu Patienten ohne Sarkopenie oder Frailty

Von den 57 sarkopenen Patienten hatte mit 37 Patienten die größte Gruppe einen Child-Pugh-Score C (Abb. 14). Von den 14 Patienten ohne Sarkopenie hatte der kleinste Anteil mit 2 Patienten einen Child-Pugh-Score C. Der Mann-Whitney-U-Test konnte hochsignifikant (p=0,001) zeigen, dass sarkopene Patienten einen schlechteren Child-Pugh-Score hatten als Patienten ohne Sarkopenie.

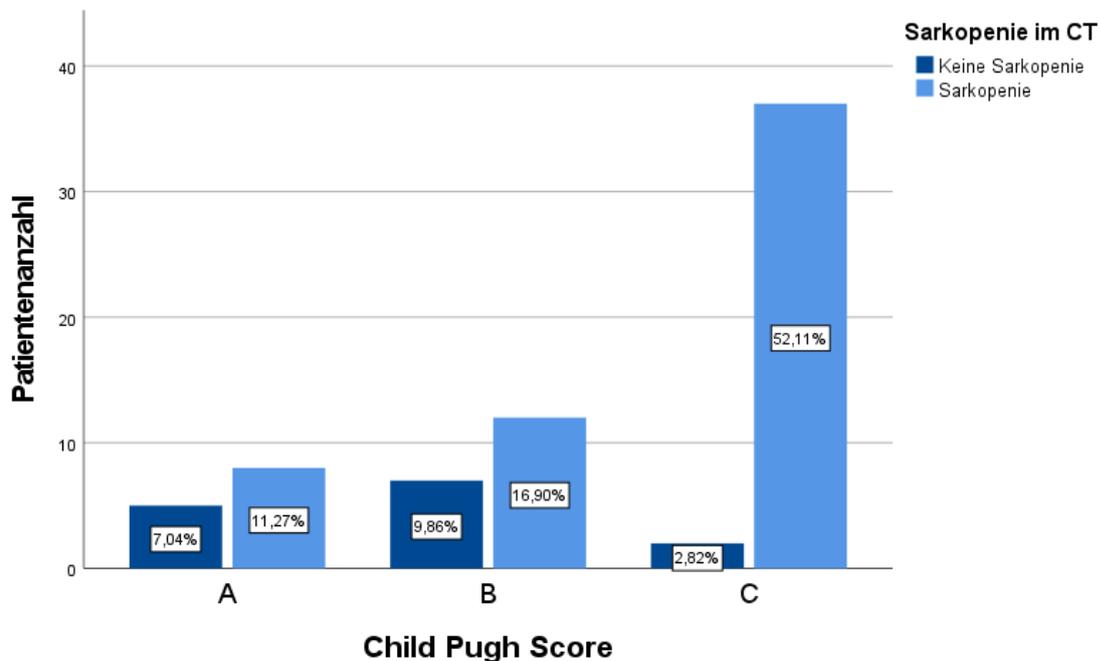


Abb. 14 Verteilung der Patienten mit einer Sarkopenie in den Child-Pugh-Scores

Von den 22 gebrechlichen Patienten hatte mit 14 Patienten der Hauptanteil einen Child-Pugh-Score C (Abb. 15). Bei der Prefrailty Gruppe hatten mit 31 Patienten ebenfalls die meisten einen Child-Pugh-Score C. Von den 23 fitten Patienten wies hingegen der kleinste Anteil von 2 Patienten einen Child-Pugh-Score C auf. Der Kruskal-Wallis-Test zeigte einen hochsignifikant ($p < 0,001$) schlechteren Child-Pugh-Score bei gebrechlichen Patienten im Vergleich zu fitten Patienten.

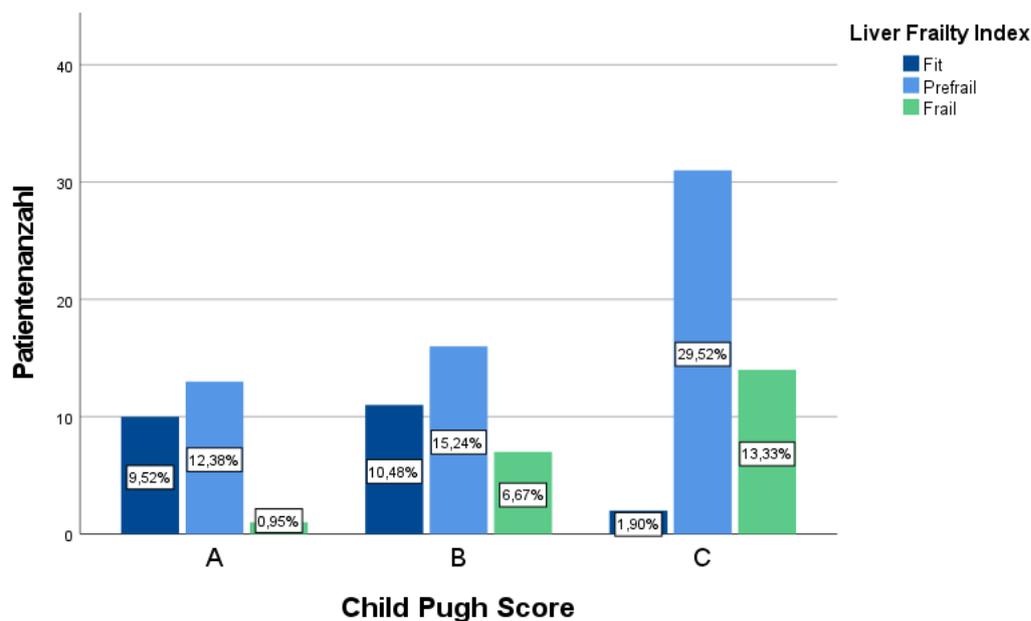


Abb. 15 Verteilung der Patienten im Child-Pugh-Score anhand des Liver Frailty Index

3.5.2 Patienten mit niedrigen Muskelindizes (SMI) oder hoher Gebrechlichkeit (LFI) haben einen höheren MELD-Score im Vergleich zu Patienten ohne Sarkopenie oder Frailty

Sarkopene Patienten hatten einen Mittelwert des MELD-Scores von 19,0, während Patienten ohne Sarkopenie einen geringeren durchschnittlichen MELD-Score von 14,0 hatten (Abb. 16). Um das Vorhandensein eines HCCs als Störgröße herauszurechnen, kann dieser Faktor als Kontrollvariable in die Regressionsanalyse aufgenommen werden. Dabei wird der Effekt der Leberfunktion gemessen an den MELD-Punkten hinsichtlich des Auftretens einer Sarkopenie für den Einfluss der Störgröße eines HCCs kontrolliert (Tab. 20). Wenn ein Patient sarkopen war, hatte dieser einen um 4,57 Punkte signifikant höheren MELD-Score als Patienten ohne Sarkopenie ($p=0,018$). Patienten mit einem HCC hatten einen deutlich geringeren MELD-Score ($p < 0,001$).

Tab. 20 Einfache lineare Regression von Sarkopenie und MELD-Score

Variable	Regressions- koeffizient	Unteres 95% Konfidenzintervall	Oberes 95% Konfidenzintervall	p-Wert
Sarkopenie	4,57	0,78	8,36	0,018
Keine Sarkopenie	0*			
Kein HCC	9,614	4,99	14,24	<0,001
HCC präsent	0*			

*Auf 0 gesetzt, da dieser Parameter die Referenzkategorie darstellt. Abkürzungen: HCC=hepatozelluläres Karzinom, LZ=Leberzirrhose

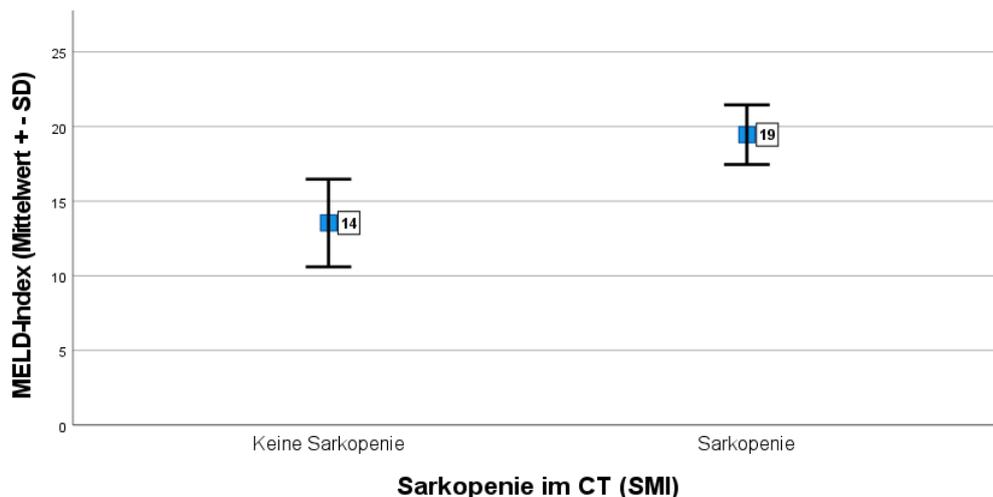


Abb. 16 Darstellung des Mittelwerts (\pm Standardabweichung) des MELD-Scores bei Patienten mit und ohne Sarkopenie im CT gemessen anhand des SMI

Mit einer höheren Gebrechlichkeit im LFI wurde auch ein höherer MELD-Score deutlich (Abb. 17). Fitte Patienten hatten einen durchschnittlichen MELD-Score von 13,0, Patienten mit einer Prefrailty von 17,0 und Patienten mit einer Frailty von 20,0 Punkten.

Es zeigte sich (Tab. 21), dass Patienten mit einer Frailty und unabhängig vom hochsignifikanten Einflussfaktors eines HCCs ($p < 0,001$) einen um 5,98 Punkte hochsignifikant höheren MELD-Score als fitte Patienten hatten ($p = 0,001$). Patienten mit einer Prefrailty hatten ebenfalls einen um 3,74 Punkte signifikant höheren MELD-Score als fitte Patienten ($p = 0,012$).

Tab. 21 Einfache lineare Regression von Frailty und MELD-Score

Variable	Regressions- koeffizient	Unteres 95% Konfidenzintervall	Oberes 95% Konfidenzintervall	p-Wert
Frailty	5,98	2,44	9,51	0,001
Prefrailty	3,74	0,84	6,65	0,012
Fit	0*			
Kein HCC	7,87	4,56	11,18	<0,001
HCC präsent	0*			

*Auf 0 gesetzt, da dieser Parameter die Referenzkategorie darstellt. Abkürzungen: HCC=hepatozelluläres Karzinom, LZ=Leberzirrhose

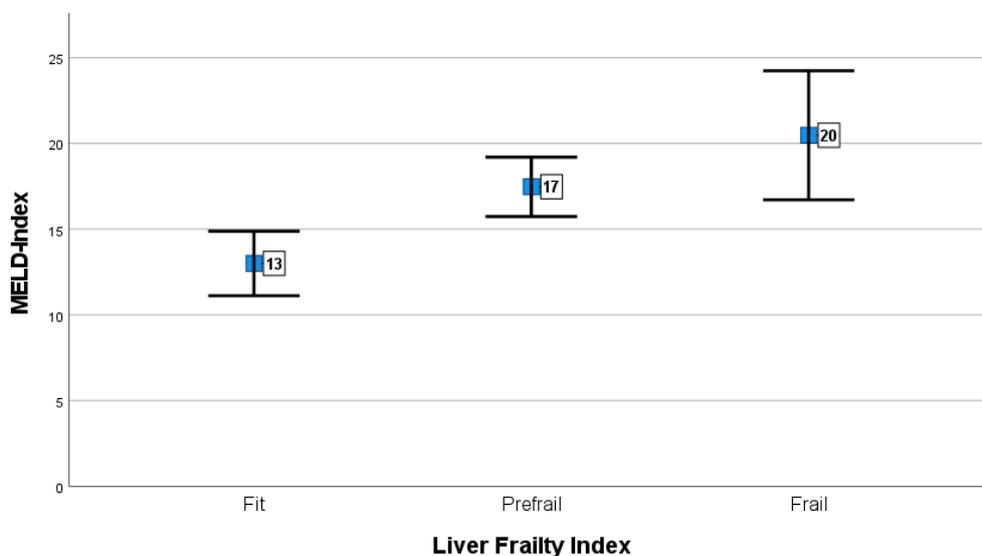


Abb. 17 Darstellung des Mittelwerts (\pm Standardabweichung) des MELD-Scores bei Patienten mit einer Frailty Einteilung im Liver Frailty Index

3.5.3 Patienten mit niedrigen Muskelindizes (SMI) oder hoher Gebrechlichkeit (LFI) haben häufiger und mehr Aszites im Vergleich zu Patienten ohne Sarkopenie oder Frailty

Der Hauptanteil der sarkopenen Patienten wies einen moderaten und massiven Aszites auf, während die meisten Patienten ohne Sarkopenie keinen Aszites hatten (Abb. 18). Von den 57 sarkopenen Patienten hatten 44 (77,2%) Patienten einen moderaten oder massiven Aszites. Von den 14 Patienten ohne Sarkopenie wies die größte Gruppe (57,1%) keinen Aszites auf. Nach dem Mann-Whitney-U-Test hatten sarkopenen Patienten ein signifikant häufigeres Auftreten eines Aszites als Patienten ohne Sarkopenie ($p=0,019$).

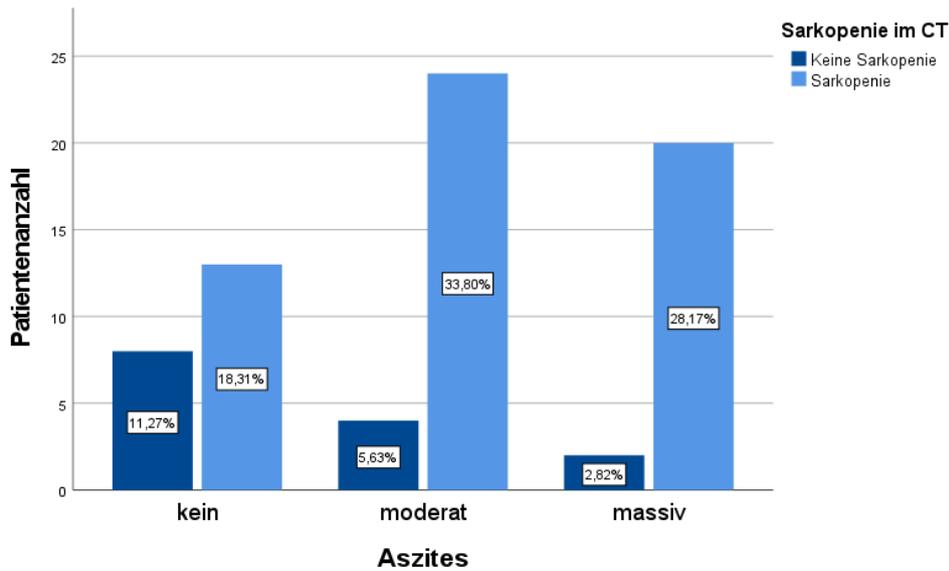


Abb. 18 Aufteilung der Patienten mit und ohne Sarkopenie bezüglich des Bestehens eines Aszites

Es zeigte sich, dass gebrechliche Patienten selten keinen Aszites hatten, wohingegen fitte Patienten nie einen massiven Aszites hatten (Abb. 19). Von den 22 gebrechlichen Patienten hatten 17 (77,3%) Patienten einen moderaten oder massiven Aszites. Im Kruskal-Wallis-Test hatten Patienten mit einer hohen Gebrechlichkeit hochsignifikant mehr Aszites als fitte Patienten ($p < 0,001$).

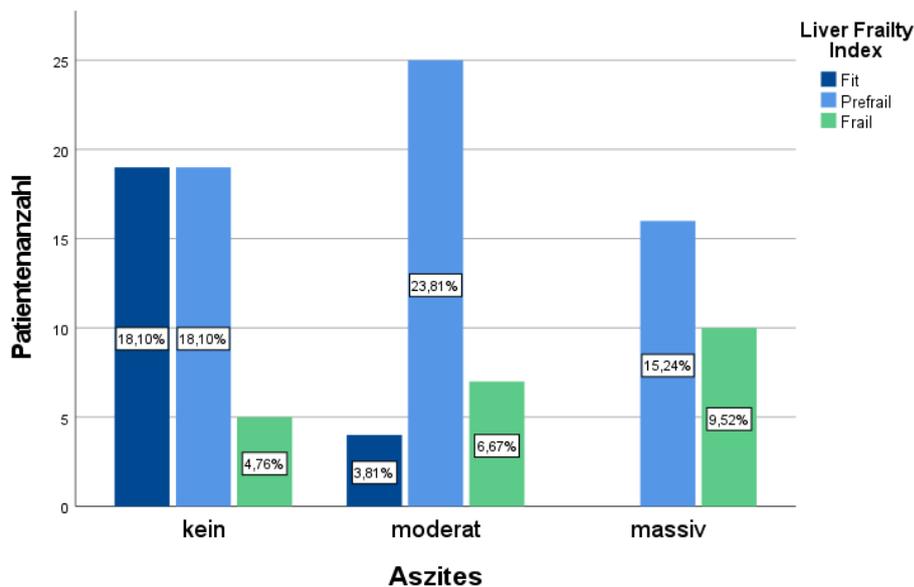


Abb. 19 Aufteilung der Patienten mit keiner Frailty, Prefrailty und Frailty auf das Bestehen eines Aszites

3.5.4 Patienten mit niedrigen Muskelindizes (SMI) oder hoher Gebrechlichkeit (LFI) haben häufiger eine hepatische Enzephalopathie im Vergleich zu Patienten ohne Sarkopenie oder Frailty

Von den 71 Patienten mit einer Beurteilung einer Sarkopenie hatten mit 41 Patienten mehr als die Hälfte (57,7%) eine HE, welche als eine dauerhafte Rifaximineinnahme definiert wurde. Von den 57 sarkopenen Patienten hatten 32 (56,1%) Patienten eine HE. Von den 14 Patienten ohne Sarkopenie hatten 9 (64,3%) Patienten eine HE (Abb. 20).

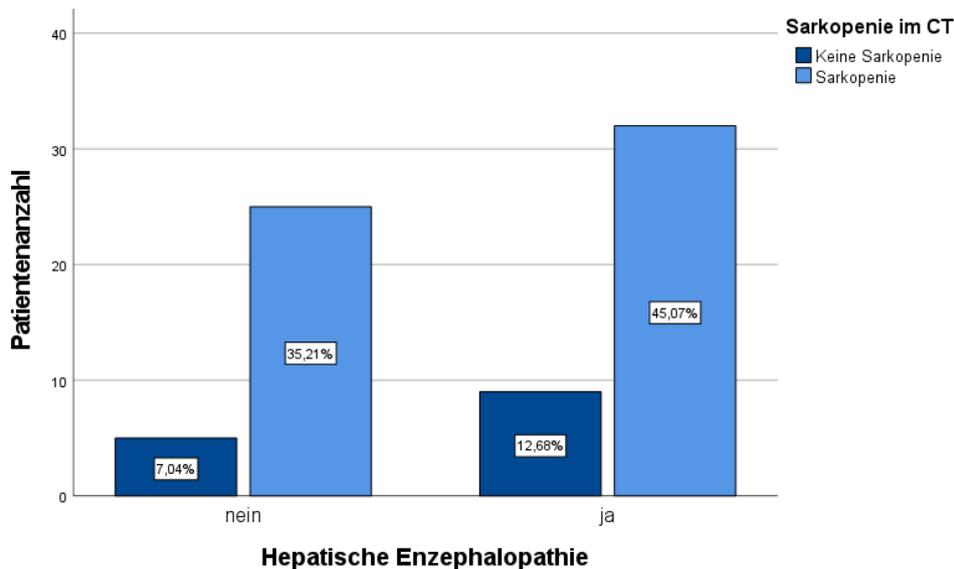


Abb. 20 Prozentuale Verteilung der Patienten mit und ohne Sarkopenie in Bezug auf eine HE, definiert als dauerhafte Rifaximineinnahme

Wir untersuchten den Zusammenhang einer HE, definiert als dauerhafte Rifaximineinnahme, und Sarkopenie adjustiert durch die Störgröße eines TIPS mittels einer binär logistischen Regression (Tab. 22). Bei Aufnahme der möglichen Störgröße in Form des MELD-Scores zeigte sich keine klinische Relevanz (Anhang 5), sodass dieser Faktor nicht in das endgültige Modell mit aufgenommen wurde. Es bestand kein signifikant häufigeres Auftreten einer HE bei sarkopenen Patienten als bei denen ohne eine Sarkopenie ($p=0,548$).

Wenn ein Patient sarkopen war, hatte dieser bei einem breiten Konfidenzintervall (0,19-2,4) eine um 0,68 geringere Chance (Odds Ratio) eine HE zu haben. Das Vorliegen eines TIPS hatte einen deutlichen klinischen Einfluss auf eine HE ($p=0,015$).

Tab. 22 Binäre logistische Regression bei Patienten mit einer Sarkopenie Einschätzung und einer HE, definiert als dauerhafte Rifaximineinnahme

Variable	Odds Ratio	Unteres 95% Wald-Konfidenzintervall	Oberes 95% Wald-Konfidenzintervall	p-Wert
Sarkopenie	0,68	0,19	2,4	0,548
Keine Sarkopenie	1			
TIPS	3,85	1,3	11,41	0,015
Kein TIPS	1			

Während mit 15 Patienten der Hauptanteil (68,2%) der 22 gebrechlichen Patienten eine HE aufwies, hatte mit 17 Patienten der Hauptanteil (73,9%) der 23 fitten Patienten keine HE (Abb. 21).

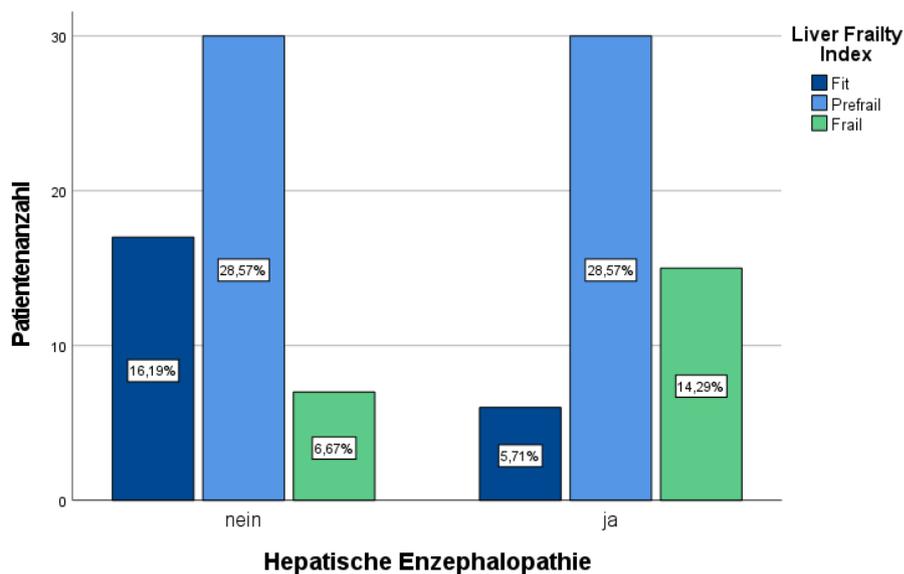


Abb. 21 Prozentuale Verteilung der Patienten (n=105) mit einer Frailty Einschätzung in Bezug auf HE, definiert als dauerhafte Rifaximineinnahme

Der Zusammenhang der Gebrechlichkeit und einer HE wurde adjustiert um die Störgröße eines TIPS in der binär logistischen Regression berechnet (Tab. 23) Der MELD-Score wurde in das endgültige Modell nicht mit aufgenommen, da als Störgröße keine klinische Relevanz bestand (Anhang 6). Es konnte ein klinisch relevanter Zusammenhang zwischen einer HE und Frailty nachgewiesen werden ($p=0,016$). Wenn ein Patient gebrechlich ist, hat dieser im Vergleich zu fitten Patienten eine ca. fünffach erhöhte Chance (Odds Ratio) eine HE zu entwickeln. Dahingegen hatten Patienten mit einer Prefrailty eine zweieinhalbfach erhöhte

Chance für eine HE im Vergleich zu den fitten Patienten ($p=0,082$). Ein bestehender TIPS stellte einen deutlichen klinischen Einflussfaktor ($p=0,012$) dar.

Tab. 23 Binäre logistische Regression bei der Einschätzung einer Frailty und HE, definiert als dauerhafte Rifaximineinnahme

Variable	Odds Ratio	Unteres 95% Wald-Konfidenzintervall	Oberes 95% Wald-Konfidenzintervall	p-Werte
Frailty	5,16	1,36	19,56	0,016
Prefrailty	2,63	0,88	7,81	0,082
Fit	1			
TIPS	3,12	1,28	7,57	0,012
Kein TIPS	1			

3.5.5 Patienten mit niedrigen Muskelindizes (SMI) oder hoher Gebrechlichkeit (LFI) haben längere Krankenhausaufenthalte im Vergleich zu Patienten ohne Sarkopenie oder Frailty

Sarkopene Patienten hatten keine klinisch relevant längere Dauer von ungeplanten Krankenhausaufenthalten prä-LTX als Patienten ohne Sarkopenie (16,1 versus 18 Tage) ($p=0,366$). Die einfache lineare Regression wurde mittels des Child-Pugh-Scores und des MELD-Scores als Störgrößen adjustiert. Es zeigte sich kein bedeutender Einfluss der Sarkopenie bei der Krankenhausaufenthaltsdauer prä-LTX. Bei einem breiten Konfidenzintervall (95% KI -18,48 – 6,81) liegt eine unsichere Schätzung vor. Der Child-Pugh-Score B und C ist mit einer bedeutend längeren Krankenhausaufenthaltsdauer assoziiert ($p=0,027$). Ein höherer MELD-Score beeinflusste in unserem Patientenkollektiv die Krankenhausaufenthaltsdauer nicht relevant ($p=0,842$).

Tab. 24 Einfache lineare Regression von Sarkopenie und Dauer ungeplanter Krankenhausaufenthalte in Tagen prä-LTX

Variable	Regressions- koeffizient	Unteres 95% Konfidenzintervall	Oberes 95% Konfidenzintervall	p-Wert
Sarkopenie	-5,84	-18,48	6,81	0,366
Keine Sarkopenie	0*			
Dekompensierte LZ Child-Pugh-Score B und C	17,86	2,02	33,71	0,027
Kompensierte LZ Child-Pugh-Score A	0*			
MELD-Score	-0,081	-0,88	0,71	0,842

*Auf 0 gesetzt, da dieser Parameter die Referenzkategorie darstellt

Die Krankenhausaufenthaltsdauer war bei gebrechlicheren Patienten deutlich länger als bei fitten Patienten und unterschied sich im Mittelwert wie folgt: 3,5 Tage bei fitten Patienten, 15,3 Tage bei Patienten mit einer Prefrilty und 14,7 Tage bei Patienten mit einer Frailty. Sowohl prägebrechliche als auch gebrechliche Patienten hatten adjustiert um die Einflussfaktoren Child-Pugh-Score B und C und einem höheren MELD-Score einen längeren Krankenhausaufenthalt als fitte Patienten (Tab. 25). Wenn ein Patient eine Prefrilty hatte, bestand eine klinisch relevant längere Krankenhausaufenthaltsdauer von 9,81 Tagen ($p=0,041$). Dahingegen hatten Patienten mit einer Frailty eine um 6,63 Tage klinisch relevant längere Krankenhausaufenthaltsdauer als fitte Patienten ($p=0,271$). Während Patienten mit einem Child-Pugh-Score B und C deutlich längere Krankenhausaufenthalte aufwiesen, konnte ein höherer MELD-Score die Dauer nicht relevant beeinflussen.

Tab. 25 Einfache lineare Regression von Frailty und Dauer von ungeplanten Krankenhausaufenthalten in Tagen prä-LTX

Variable	Regressions- koeffizient	Unteres 95% Konfidenzintervall	Oberes 95% Konfidenzintervall	p-Wert
Frailty	6,63	-5,17	18,43	0,271
Prefrilty	9,81	0,42	19,21	0,041
Fit	0*			
Dekompensierte LZ Child-Pugh-Score B und C	10,25	-0,82	21,32	0,070
Kompensierte LZ	0*			

Child-Pugh-Score A				
MELD-Score	0,073	-0,57	0,72	0,824

*Auf 0 gesetzt, da dieser Parameter die Referenzkategorie darstellt

3.6 Die Lebensqualität bei Patienten mit Sarkopenie oder Frailty

Die mittels des standardisierten Fragebogens EQ-5D-5L erhobene Lebensqualität mit den beiden Parametern „Index-Wert“ und „Gesundheit heute“ (s. Kapitel 2.2.9 und Abb. 13 im Anhang) wurden in Tab. 26 deskriptiv bei Patienten mit einer Sarkopenie und Frailty Einschätzung dargestellt. Es zeigte sich, dass sarkopene Patienten sowohl einen gering schlechteren „Index-Wert“ als auch eine gering schlechtere Einschätzung der „Gesundheit heute“ hatten als Patienten ohne Sarkopenie. Währenddessen konnte bei Patienten mit einer Frailty Beurteilung eine deutlich geringe Lebensqualität in beiden Parametern festgestellt werden. Im Vergleich konnten wir aufzeigen, dass beide Parameter der Lebensqualität bei gebrechlichen Patienten deutlich geringer ausfielen als bei sarkopenen Patienten.

Tab. 26 Deskriptive Darstellung der Lebensqualität im Fragebogen EQ-5D-5L bei Patienten mit einer Sarkopenie und Frailty Einschätzung

Variable im EQ-5D-5L	Keine Sarkopenie	Sarkopenie	p-Wert*	Keine Frailty	Prefrailty	Frailty	p-Wert** Frailty
Index-Wert	0,82 (± 0,16)	0,71 (± 0,3)	0,7	0,93 (± 0,07)	0,79 (± 0,24)	0,55 (± 0,35)	<0,001
Gesundheit heute	68,33 (± 21,21)	57,1 (± 26,47)	0,316	77,38 (± 21,31)	60,78 (± 27,76)	49,29 (± 24,75)	0,005

Angegeben als Mittelwerte mit Standardabweichung. *p-Werte nach Mann-Whitney-U-Test berechnet,

**p-Werte nach Kruskal-Wallis-Test berechnet

Die Lebensqualität wurde für Patienten mit einer Sarkopenie für die Störgrößen Geschlecht und Alter adjustiert (Tab 27 und Tab 28). Beide Einflussfaktoren stellten in den beiden Regressionsanalysen keinen klinisch relevanten Einfluss dar, In Tab. 27 konnte belegt werden, dass sarkopene Patienten ohne den Einfluss des Geschlechts oder eines höheren Alters einen klinisch nicht relevanten um 0,12 geringeren „Index-Wert“ als Patienten ohne Sarkopenie aufwiesen ($p=0,219$). Die Tab. 28 konnte darstellen, dass sarkopene Patienten ihre „Gesundheit heute“ um

16,48 Punkte deutlich schlechter einschätzten als Patienten ohne eine Sarkopenie ($p=0,077$).

Tab. 27 Einfache lineare Regression beim „Index-Wert“ bei sarkopenen Patienten

Variable	Regressions- koeffizient	Unteres 95% Konfidenzintervall	Oberes 95% Konfidenzintervall	p-Wert
Sarkopenie	-0,12	-0,32	0,07	0,219
Keine Sarkopenie	0*			
Männlich	0,04	-0,12	0,2	0,628
Weiblich	0*			
Alter	0,002	-0,01	0,01	0,576

*Auf 0 gesetzt, da dieser Parameter die Referenzkategorie darstellt

Tab. 28 Einfache lineare Regression der „Gesundheit heute“ bei sarkopenen Patienten

Variable	Regressions- koeffizient	Unteres 95% Konfidenzintervall	Oberes 95% Konfidenzintervall	p-Wert
Sarkopenie	-16,48	-34,74	1,79	0,077
Keine Sarkopenie	0*			
Männlich	13,84	-0,43	28,11	0,057
Weiblich	0*			
Alter	0,27	-0,4	0,95	0,427

*Auf 0 gesetzt, da dieser Parameter die Referenzkategorie darstellt

Die Lebensqualität bei Patienten mit einer Frailty Einschätzung wurde um die Störgrößen Alter und Geschlecht adjustiert. Diese beiden Einflussfaktoren zeigten in diesem Modell keinen klinisch relevanten Einfluss auf die beiden Parameter der Lebensqualität. Gebrechliche Patienten wiesen einen klinisch hochrelevant reduzierten „Index-Wert“ (Tab. 29) im Vergleich zu fitten Patienten ($p < 0,001$) als auch zu Patienten mit einer Prefrailty auf. Patienten mit einer Prefrailty hatten ebenfalls einen deutlich geringeren „Index-Wert“ als fitte Patienten ($p=0,007$).

Die Tab. 30 belegt, dass gebrechliche Patienten ihre „Gesundheit heute“ klinisch hochrelevant schlechter sowohl als fitte Patienten ($p=0,001$) sowie auch als Patienten mit einer Prefrailty einschätzten. Gebrechliche Patienten gaben sich auf der Skala bis 100 knapp 30 Punkte weniger als fitte Patienten. Patienten mit einer Prefrailty gaben sich knapp 16 Punkte weniger als fitte Patienten.

Tab. 29 Einfache lineare Regression beim „Index-Wert“ bei gebrechlichen Patienten

Variable	Regressions- koeffizient	Unteres 95% Konfidenzintervall	Oberes 95% Konfidenzintervall	p-Wert
Frailty	-0,41	-0,56	-0,26	<0,001
Prefrailty	-0,16	-0,28	-0,05	0,007
Fit	0*			
Männlich	-0,03	-0,13	0,07	0,524
Weiblich	0*			
Alter	0,005	0,000	0,01	0,072

*Auf 0 gesetzt, da dieser Parameter die Referenzkategorie darstellt

Tab. 30 Einfache lineare Regression der „Gesundheit heute“ bei gebrechlichen Patienten

Variable	Regressions- koeffizient	Unteres 95% Konfidenzintervall	Oberes 95% Konfidenzintervall	p-Wert
Frailty	-29,39	-46,65	-12,13	0,001
Prefrailty	-15,81	-28,73	-2,89	0,016
Fit	0*			
Männlich	5,55	-5,55	16,64	0,327
Weiblich	0*			
Alter	0,32	-0,24	0,87	0,266

*Auf 0 gesetzt, da dieser Parameter die Referenzkategorie darstellt

4 Diskussion

Das Hauptziel dieser Doktorarbeit war es, verschiedene Untersuchungsmethoden zur Erfassung einer Sarkopenie und Frailty zu vergleichen und hinsichtlich klinischer Relevanz und des Kosten- und Nutzen-Aspekts zu analysieren. Als weitere Ziele sollten der Zusammenhang Sarkopenie und Frailty untersucht werden und der Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Komplikationen der LZ und der Lebensqualität ermittelt werden.

Die Sarkopenie wurde hier mittels des SMI in der Computer Tomographie, welcher aktuell als Goldstandard gilt, gemessen. Nach den Grenzwerten von Carey et al. (Carey et al., 2017) wurde bei 80,3% unserer Patienten eine Sarkopenie

diagnostiziert (Tab. 10). In Abhängigkeit der Genese der LZ konnte bei unserem Kollektiv von Patienten auf der Warteliste zur LTX eine Prävalenz der Sarkopenie von 84,4% bei Patienten mit einer alkoholischen Lebererkrankung nachgewiesen werden. Andere Studien zeigten eine geringere Prävalenz der Sarkopenie von 40-70% bei Patienten mit einer LZ (Sinclair et al., 2016; Tandon et al., 2021) mit einer höheren Prävalenz bei Patienten mit einer alkoholischen Lebererkrankung (47%) im Vergleich zu anderen Ursachen einer LZ (Bhanji et al., 2019). Die hohe Prävalenz der Sarkopenie in unserer Kohorte kann im Vergleich zu vorherigen Studien durch den höheren Anteil von Patienten mit einem Child-Pugh-Score C von 52% erklärt werden. So wurde in einer vergleichbaren Studie mit einer Mehrheit (55,5%) von Child-Pugh-Score B Patienten bei nur 44,5% eine Sarkopenie detektiert (Montano-Loza et al., 2015).

Das Vorhandensein von Frailty wurde in unserem Patientenkollektiv mittels des Liver Frailty Index (LFI) eingeschätzt und zeigte eine Prävalenz von 21% (Tab. 14). Die Mehrzahl der Patienten (57,1%) wurde als „Prefrail“ kategorisiert. Dieses Patientenkollektiv bedarf besonderer Aufmerksamkeit, da Patienten mit der Einschätzung einer Prefrailty ein erhöhtes Risiko aufweisen gebrechlich zu werden. Da in diesem Stadium verschiedene Therapieverfahren existieren, um den klinischen Zustand zu stabilisieren oder sogar zu verbessern, ist die Erfassung von Prefrailty von besonderer Relevanz. Mögliche Therapieansätze wie eine gezielte Ernährungsberatung, körperliches Training in Form von Krafttraining und auch Hormontherapie mit Testosteron lassen sich in der Übersichtsarbeit von Tandon et al. genauer beschrieben finden (Tandon et al., 2021). Im Vergleich zu unseren Ergebnissen zeigte sich in anderen Studien, dass die Prävalenz einer Frailty bei 18-43% bei Patienten mit einer fortgeschrittenen Lebererkrankung festgestellt wurde (Cron et al., 2016; Sinclair, Poltavskiy, Dodge, & Lai, 2017; Tandon et al., 2016). So ließ sich in unserem Patientenkollektiv eine höhere Prävalenz einer Frailty bei Patienten mit einer alkoholischen Lebererkrankung (29,5%) im Vergleich zu anderen Ätiologien wie einer NAFLD (16,7%) oder viralen Hepatitis (20%) feststellen. Laube et al. konnte hingegen eine höhere Prävalenz einer Frailty bei Patienten mit einer NAFLD (43%) im Vergleich zu Patienten mit anderen Ätiologien wie viraler Hepatitis (17%) oder alkoholischer Lebererkrankung (0%) detektieren (Laube et al., 2018).

4.1 Diagnoseverfahren einer Sarkopenie

Bis dato sind keine standardisierten Diagnoseverfahren zur Erfassung von Sarkopenie und Frailty bei Patienten mit LZ definiert. Das primäre Ziel dieser Studie war der Vergleich der verschiedenen Untersuchungsmethoden einer Sarkopenie und Frailty.

Die verschiedenen Untersuchungsmethoden führten in unserem Patientenkollektiv zu unterschiedlichen Prävalenzen einer Sarkopenie (Abb. 12). Der untersucherabhängige klinische Verdacht auf eine Sarkopenie lässt sich durch eine reduzierte Leistung in der Handkraftmessung oder in dem Stuhl-Aufsteh-Test objektivieren, deren Grenzwerte von der EWGSOP2 bei gesunden älteren Patienten festgelegt wurden (Cruz-Jentoft et al., 2019). In der Handkraftmessung hatten 14,3% der Patienten eine Sarkopenie, während in dem Stuhl-Aufsteh-Test 55,6% der Patienten eine Sarkopenie aufwiesen. Sowohl die Handkraftmessung als auch der Stuhl-Aufsteh-Test sind von der individuellen Verfassung der Patienten beeinflussbar, sodass diese Ergebnisse durch eine objektive CT-graphische Messung relativiert werden können. In der Literatur werden für die Diagnose einer Sarkopenie die CT-graphische Messungen als Goldstandard sowie die BIA Messung beschrieben. In unserer Studie wurden dabei unterschiedlichen Prävalenzen einer Sarkopenie im CT (80,3%) und der BIA-Messung (66,7%) deutlich (Abb. 12).

Von unseren Patienten mit einer Sarkopenie im CT blieben 32,1% der Patienten in der BIA-Messung unentdeckt und 61,5% der Patienten wurden in der BIA-Messung fälschlicherweise als sarkopen eingestuft (Tab. 11). Durch die ärztliche Blickdiagnose blieben 25% der im CT als sarkopen eingeschätzten Patienten unentdeckt und 53,8% der Patienten wurden irrtümlich als sarkopen eingeschätzt. Die Ganggeschwindigkeit deutet auf die Schwere einer Sarkopenie hin. Hierbei wurde eine Prävalenz einer Sarkopenie von 41,4% festgestellt (Abb. 12).

Sousa-Santos et al. hat ebenfalls unterschiedliche Prävalenzen (5,0 - 42,1%) einer Sarkopenie bei Verwendung verschiedener Untersuchungsmethoden feststellen können (Sousa-Santos, Barros, Montanha, Carvalho, & Amaral, 2021).

Die Untersuchungsmethoden einer Sarkopenie wurden in Bezug auf den Goldstandard CT hinsichtlich ihrer diagnostischen Performance in Form von Sensitivität, Spezifität und der prädiktiven Werte genauer untersucht. Bei allen Ergebnissen lag ein breites Konfidenzintervall vor, welches auf eine große Streuung der Werte oder kleine Stichprobe hinweist.

Im direkten Vergleich zum Goldstandard CT konnte keine Untersuchungsmethode alle Patienten korrekt als nicht-sarkopen und sarkopen einschätzen (Tab. 13).

Im Vergleich zum CT konnte unsere ärztliche Einschätzung die meisten Patienten als richtig sarkopen einstufen (Sensitivität=75%). Zwar konnte die Handkraftmessung alle Patienten ohne Sarkopenie richtig als nicht-sarkopen diagnostizieren (Spezifität=100%), allerdings nur sehr wenige Patienten als richtig sarkopen erkennen (Sensitivität=17,9%). Abgesehen von der Ganggeschwindigkeit lagen die positiven Vorhersagewerte über 80%, sodass eine hohe Wahrscheinlichkeit vorliegt, dass ein als sarkopen eingestuffer Patient auch tatsächlich eine Sarkopenie im CT aufwies. In Zusammenschau mit einem geringeren zeitlichen und finanziellen Aufwand (Tab. 12) ohne Strahlenexposition, könnten die ärztliche Einschätzung, BIA Messung und der Stuhl-Aufsteh-Test für einen Hinweis auf eine Sarkopenie die Grundlage bilden. Zudem sind diese Verfahren jederzeit verfügbar und ausführbar. Die ärztliche Einschätzung stellt im Vergleich mit den anderen Untersuchungsmethoden die beste Alternative dar, da diese Methode die höchste Sensitivität, einen hohen prädiktiven Wert, den höchsten negativen Wert, den geringsten zeitlichen Aufwand und geringe finanzielle Kosten hat. Die CT Messung könnte in der klinischen Routine bei grenzwertigen oder zweifelhaften Fällen einer Sarkopenie genutzt werden, wenn die Patienten im Rahmen der Routine-Untersuchungen eine CT-Bildgebung benötigen.

Eine aktuelle Studie hat die CT-Untersuchung mit der BIA und Handkraftmessung auf ihre diagnostische Performance untersucht. Dabei stellte die Handkraftmessung eine sehr gute Alternative mit hoher Sensitivität, Spezifität, negativem und positivem Vorhersagewert von 88.2%, 100%, 100%, and 98.7% dar. Die BIA-Messung konnte als keine gute Alternative zum CT detektiert werden (Luengpradidgun et al., 2022). Die ärztliche Einschätzung war im Gegensatz zu unserer Studie kein Bestandteil des Vergleichs. Diese Ergebnisse zeigen eine andere Tendenz und bestätigen erneut die Problematik einer einheitlichen Empfehlung für die Messungen einer Sarkopenie in der klinischen Routine.

4.2 Diagnoseverfahren einer Frailty

Das Vorhandensein von Frailty kann mit Hilfe von einer Testbatterie verschiedener Funktionstests diagnostiziert werden. Bei Patienten mit einer LZ stellt der LFI den Goldstandard dar. In unserer Studie wurde erstmalig untersucht, ob die

Untersuchungsmethoden wie der LUCAS Fragebogen oder eine rein ärztliche Einschätzung ausreichend gut sind, um den LFI zu ersetzen.

Die Prävalenz einer Frailty stimmte im LFI und der ärztlichen Einschätzung mit 21,0% und 20,9% fast überein. Während jedoch im LFI die Mehrheit mit 57,1% der Patienten eine Prefrailty zeigte, wurden im LUCAS Fragebogen und in der ärztlichen Einschätzung die meisten Patienten als fit (51,6% und 41,8%) eingestuft. Für die Berechnung der diagnostischen Performance bietet sich demnach der Zusammenschluss der fitten und prägebrechlichen Patienten an, wobei die ärztliche Einschätzung dem LUCAS Fragebogen überlegen ist (Tab. 17). Jedoch konnte in unserem Kollektiv belegt werden, dass Patienten mit einer Prefrailty signifikant mehr Komplikationen als fitte Patienten und teilweise ähnlich schwere Komplikationen wie gebrechliche Patienten hatten. Für die klinische Interpretation der diagnostischen Performance ist der Zusammenschluss von den Patienten mit einer Prefrailty und Frailty (Tab. 18) von größerer Bedeutung.

Im Vergleich zum LFI konnte die ärztliche Einschätzung mit einer Sensitivität von 68,1% und Spezifität von 76,2% als ein guter Hinweis auf eine Frailty festgestellt werden. Der LUCAS Fragebogen schnitt in der diagnostischen Performance (Tab. 18) schlechter als die ärztliche Einschätzung ab. Diese Ergebnisse weisen jedoch ein breites Konfidenzintervall auf und könnten auf eine ungenaue Schätzung hinweisen. Die ärztliche Einschätzung konnte zwar nicht alle Patienten im LFI als richtig fit und als (prä-)gebrechlich identifizieren, jedoch ist die ärztliche Einschätzung insbesondere bei bettlägerigen Patienten von großem Nutzen, da in diesem Fall der LFI nicht durchführbar ist. Bei dem geringsten Zeitaufwand und zudem sehr geringen Kosten ist die ärztliche Einschätzung dem LFI und LUCAS Fragebogen im Zeit- und Kosten-Aspekt überlegen (Tab. 16). Der LUCAS Fragebogen ist außerdem im Falle einer Sprachbarriere oder Leseschwäche unbrauchbar bzw. erschwert durchführbar. Laut Lai et al. ist die subjektive klinische Einschätzung für eine alleinige Diagnose einer Frailty ungeeignet. Das Hinzufügen des LFI zu der subjektiven ärztlichen Einschätzung führte jedoch zu einer Verbesserung der Vorhersage der Wartelistenmortalität (Lai et al., 2018).

Im Vergleich des LFI mit dem FFI, der CFS und der SPPB konnte Singh beweisen, dass diese in der klinischen Routine in Bezug auf ihre Vorhersagekraft der Mortalität und Hospitalität gleichwertig zu verwenden sind (Singh et al., 2022).

4.3 Zusammenhang zwischen Sarkopenie und Frailty

In den bisher veröffentlichten Studien findet sich nur selten die gleichzeitige Untersuchung auf Sarkopenie und Frailty bei Patienten mit einer Lebererkrankung. Beide Krankheitsbilder haben ihren Ursprung in der Geriatrie, sodass die bisherigen Studien ihren Fokus auf Untersuchungen einer geriatrischen Studienpopulation gelegt haben. Durch die Anwendung verschiedener Diagnoseverfahren konnte in dieser Arbeit der direkte Zusammenhang beider Krankheitsbilder erstmalig bei Patienten mit einer LZ genauer untersucht werden. Es bestand kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Gruppenvergleich einer Sarkopenie und Frailty ($p=0,168$). Insgesamt hatten 17 (24,3%) der 70 Patienten eine Sarkopenie und Frailty (Tab. 19). Es konnte dargestellt werden, dass gebrechliche Patienten auch eher sarkopen waren, jedoch sarkopene Patienten nicht deutlich häufiger gebrechlich waren. Sarkopene Patienten wiesen hingegen eher eine Prefrailty auf. Hierbei ist auf die Gruppenverteilung unserer Studienpopulation hinzuweisen, bei welcher der größte Teil eine Sarkopenie und Prefrailty hatte. In der Studie von Gingrich et al. wurden über 70-jährige Patienten mit einer gastroenterologischen und onkologischen Erkrankung auf das Bestehen einer Sarkopenie, Frailty, Kachexie und Mangelernährung untersucht und auf ein gleichzeitiges Auftreten dieser vier Krankheitsbilder analysiert. Dort hatte die Sarkopenie anhand der Kriterien der EWGSOP eine Prävalenz von 42% und die Frailty anhand des FFI von 33%. Es zeigte sich, dass in 19% der Patienten eine Sarkopenie und Frailty gleichzeitig bestand (Gingrich et al., 2019). Der höhere Anteil von 24% in unserem Kollektiv mit einer gleichzeitig bestehenden Sarkopenie und Frailty lässt sich durch eine deutlich höhere Prävalenz einer Sarkopenie unserer Patienten erklären. In unserer Studie wurden zudem Patienten mit einer LZ untersucht, welche generell mit einer höheren Prävalenz einer Sarkopenie und Frailty in Zusammenhang steht als andere gastroenterologische Erkrankungen wie in der Studienpopulation von Gingrich et al. (Gingrich et al., 2019).

In anderen geriatrischen Studien waren wie in unserem Patientenkollektiv gebrechliche Patienten häufiger sarkopen als sarkopene Patienten gebrechlich waren (Mijnarends et al., 2015; Nishiguchi et al., 2015). Von E.M. Reijnierse et al wurden hingegen verschiedene Definitionen und diagnostische Methoden auf ihren Zusammenhang einer Sarkopenie und Frailty in einer geriatrischen Patientenpopulation (Durchschnittsalter = 82,4 Jahre) untersucht. Unter Anwendung

aller Definitionen konnte kein Patient als gleichzeitig sarkopen und gebrechlich diagnostiziert werden. Sarkopene Patienten waren je nach Untersuchungsmethode eher gebrechlich als gebrechliche Patienten sarkopen waren (Reijnierse et al., 2016). Diese Ergebnisse unterscheiden sich aufgrund anderer und mehrerer Definitionen, Untersuchungsmethoden und anderer verwendeten Grenzwerte zur Bestimmung einer Sarkopenie und Frailty.

4.4 Auftreten von Komplikationen einer Leberzirrhose bei Patienten mit Sarkopenie oder Frailty

Ein vermehrtes Auftreten von Komplikationen einer LZ bei Patienten mit einer Sarkopenie oder Frailty ist zwar bereits bekannt, jedoch wurde in unserer Studienpopulation die Rolle der Komplikationen erneut betrachtet, um zum einen die Relevanz der Diagnose einer Sarkopenie oder Frailty zu zeigen und zum anderen die Komplikationen der beiden Krankheitsbilder bei der gleichen Patientenpopulation zu untersuchen. Die meisten Studien haben bisher entweder eine Sarkopenie oder Frailty untersucht (Tandon et al., 2021). Sowohl bei Patienten mit einer Sarkopenie als auch bei Patienten mit einer Frailty lagen häufiger ein dekompensiertes Krankheitsstadium (Child-Pugh-Score B oder C) und ein höherer MELD-Score vor.

In unserer Kohorte hatten sarkopene Patienten einen hochsignifikant schlechteren Child-Pugh-Score als Patienten ohne eine Sarkopenie ($p=0,003$). Während die Mehrheit der sarkopenen Patienten (64,9%) einen Child-Pugh-Score C aufwies, hatte der Großteil der Patienten ohne eine Sarkopenie einen Child-Pugh-Score A (35,7%) oder B (50%). In anderen Studien hatten sowohl die meisten nicht-sarkopenen als auch sarkopenen Patienten einen Child-Pugh-Score B (Montano-Loza et al., 2015; Montano-Loza et al., 2012).

Es konnte ebenfalls belegt werden, dass gebrechlichere Patienten einen signifikant schlechteren Child-Pugh-Score aufwiesen ($p=0,001$). Von den Patienten ohne Frailty hatten die meisten Patienten einen Child-Pugh-Score A und B und der kleinste Anteil (8,69%) einen Child-Pugh-Score C. Die Hälfte (51,67%) der Patienten mit einer Prefrailty wiesen einen Child-Pugh-Score C auf. Von den gebrechlichen Patienten hatte die Mehrheit (63,64%) ebenfalls einen Child-Pugh-Score C und nur 1 (4,55%) Patient einen Child-Pugh-Score A. Hierzu zeigten im Vergleich die Patienten von Lai et al., dass sowohl fitte als auch gebrechliche Patienten am häufigsten einen Child-

Pugh-Score B (64% und 50%) aufwiesen ($p=0,01$). Bei den fitten und gebrechlichen Patienten war der Child-Pugh-Score C (26% und 47%) am zweithäufigsten und der Child-Pugh-Score A mit weniger als 10% am wenigsten vertreten (Lai et al., 2014).

Der Mittelwert des MELD-Scores lag bei nicht-sarkopenen Patienten bei 14,0 und bei sarkopenen Patienten bei 19,0 ($p=0,006$). Ein höherer MELD-Score bei sarkopenen Patienten konnte bereits in anderen Studien nachgewiesen werden. Im Vergleich dazu hatten die Patienten ohne Sarkopenie von Montano-Loza et al. einen MELD-Score von 13,0 und sarkopene Patienten einen MELD von 15,0 ($p=0,001$) (Montano-Loza et al., 2015). Der höhere MELD-Score unserer Patienten mit einer Sarkopenie könnte sich im Vergleich zu anderen Studien durch einen schlechteren Gesundheitszustand und ein häufigeres Auftreten eines Child-Pugh-Score C erklären.

Bei Patienten ohne eine Frailty war der Mittelwert des MELD-Scores bei 13,0, bei Patienten mit einer Prefrailty 17,0 und bei gebrechlichen Patienten 20,0 ($p=0,002$). Eine Assoziation von MELD-Score und Gebrechlichkeit konnte bereits u.a. von Cron et al. festgestellt werden. Vergleichsweise hatten dort die fitten Patienten einen MELD-Score von 13,0, während gebrechliche Patienten einen MELD-Score von 16,0 hatten ($p<0,001$) (Cron et al., 2016).

Während der Hauptanteil der sarkopenen Patienten einen moderaten bis massiven Aszites aufwies, zeigten die meisten Patienten ohne Sarkopenie keinen Aszites ($p=0,019$). Andere Studien stellten eine weniger eindeutige Tendenz und Unterteilung des Schweregrades von Aszites fest, jedoch können die meisten Studien ein häufigeres Auftreten von Aszites oder sogar refraktären Aszites bei sarkopenen Patienten als bei nicht-sarkopenen Patienten veranschaulichen (Carey et al., 2017; Montano-Loza et al., 2015; van Vugt et al., 2018).

Die gebrechlichen Patienten hatten nur selten keinen Aszites, wohingegen Patienten ohne Frailty nie einen massiven Aszites zeigten. Patienten mit einer hohen Gebrechlichkeit hatten hochsignifikant mehr Aszites als fitte Patienten ($p < 0,001$). In Studien mit größeren Patientenpopulationen hatten zwar gebrechliche Patienten häufiger Aszites, jedoch hatten auch mehr nicht-gebrechliche Patienten Aszites (Cron et al., 2016; Lai et al., 2019; Tandon et al., 2016). Bei diesen Studien fehlt jedoch die Aufteilung des Schweregrades des Aszites und eine genaue Unterteilung

in Fit, Prefrailty und Frailty, sodass fitte Patienten und Patienten mit einer Prefrailty zusammengefasst wurden. Lai et al. hatte den Schweregrad des Aszites bei gebrechlichen und nicht-gebrechlichen Patienten untersucht und beobachtet, dass sowohl fitte Patienten (4%) als auch gebrechliche Patienten (6%) nur selten massiven Aszites aufwiesen. Stattdessen bestand bei gebrechlichen Patienten am häufigsten ein moderater Aszites (51%) (Lai et al., 2014).

In unserer Studienpopulation zeigte sich im Vergleich zu nicht sarkopenen Patienten bei sarkopenen Patienten kein vermehrtes Auftreten einer HE (64,3% vs 56,1%). Andere Studien konnten jedoch ein vermehrtes Auftreten einer HE sowohl bei Patienten mit einer Sarkopenie (Montano-Loza et al., 2015; van Vugt et al., 2018) als auch bei Patienten mit einer Frailty (Cron et al., 2016; Kremer et al., 2020; Lai et al., 2019) beobachten. In einigen Studien konnte in Bezug auf die Häufigkeit einer HE ebenfalls kein klinisch relevanter Unterschied zwischen Patienten mit und ohne Sarkopenie gezeigt werden (Carey et al., 2017; Montano-Loza et al., 2012).

In Studien, in denen eine HE bei Patienten mit einer Frailty Beurteilung mituntersucht wurde, wurde bei der Frailty Einteilung die Prefrailty Gruppe zu den fitten Patienten dazugerechnet, sodass eine genauere Unterscheidung im Gegensatz zu unserer Studie nicht möglich ist (Cron et al., 2016; Lai et al., 2019). In unserer Kohorte konnte ein klinisch relevanter Zusammenhang einer HE und Gebrechlichkeit belegt werden. Gebrechliche Patienten hatten eine ca. fünffach erhöhte Chance, eine HE zu bekommen und Patienten mit einer Prefrailty hatten eine zweieinhalbfache erhöhte Chance auf eine HE im Vergleich zu fitten Patienten. Dieses Ergebnis weist auf, dass sich klinisch die fitten Patienten von denen mit einer Prefrailty unterscheiden lassen und auch getrennt beurteilt werden sollten.

In der Übersichtsarbeit von Tandon et al. konnte sowohl eine Sarkopenie als auch Frailty mit längeren Krankenhausaufenthalten assoziiert werden (Tandon et al., 2021). In unserer Kohorte konnte keine klinisch relevant längere Dauer von ungeplanten Krankenhausaufenthalten prä-LTX bei sarkopenen Patienten im Vergleich zu Patienten ohne Sarkopenie bewiesen werden. Bei Al-Azzawi et al. hatten sarkopene Patienten einen durchschnittlichen Krankenhausaufenthalt von 17,2 Tagen und Patienten ohne Sarkopenie lagen im Schnitt 12,4 Tage im Krankenhaus (Al-Azzawi et al., 2020). Dahingegen hatten Patienten mit einer

Prefrailty (9,81 Tage) und Frailty (6,63 Tage) in unserer Studie eine klinisch relevant längere Krankenhausaufenthaltsdauer als fitte Patienten. In einem 12-monatigen Studienzeitraum hatten die gebrechlichen Patienten einen medianen Krankenhausaufenthalt von 5 Tagen, während nicht-gebrechliche Patienten einen medianen Krankenhausaufenthalt von 4 Tagen aufwiesen (Sinclair et al., 2017). In der Studie von Sinclair et al. wurde nur zwischen Frailty und keiner Frailty unterschieden, sodass unsere Studie die Krankenhausaufenthaltsdauer genauer untersuchen konnte und die bedeutende Unterscheidung der Prefrailty darstellen konnte.

Zusammenfassend konnten wir demonstrieren, dass der Hauptteil der sarkopenen Patienten einen Child-Pugh-Score C aufwies und sarkopene Patienten einen schlechteren MELD-Score und häufiger Aszites aufwiesen als Patienten ohne eine Sarkopenie. Somit konnte bei sarkopenen Patienten die Folgen einer verschlechterten Leberfunktion beobachtet werden. Gebrechliche Patienten hatten sowohl einen schlechteren Child-Pugh-Score, einen höheren MELD-Score, längere Krankenhausaufenthalte, häufiger Aszites und häufiger eine HE als fitte Patienten. Die Untersuchung der Prefrailty Gruppe, welche in den meisten Studien zu den fitten oder gebrechlichen Patienten zusammengeführt wird, konnte in unserer Studie separat untersucht werden. Unsere Resultate belegen, dass nicht nur sarkopene oder gebrechliche Patienten einen schlechteren Gesundheitszustand hatten, sondern Patienten mit einer Prefrailty auch deutlich mehr Komplikationen und Merkmale einer schlechteren Leberfunktion aufwiesen. Diese Erkenntnis ist für die rechtzeitige Diagnose und für mögliche Therapieansätze von hoher klinischer Relevanz.

4.5 Lebensqualität bei Sarkopenie und Frailty

Einige Studien konnten eine schlechtere Lebensqualität sowohl bei sarkopenen oder bei gebrechlichen Patienten zeigen (Rizzoli et al., 2013; Sinclair et al., 2016; Tandon et al., 2021). Bei unserer Studie ist besonders hervorzuheben, dass der Einfluss beider Krankheitsbilder auf die Lebensqualität bei einer Patientenpopulation im Vergleich beurteilt werden konnte. Sarkopene Patienten zeigten in beiden Bestandteilen des EQ-5D-5L-Fragebogens keine klinisch relevant schlechtere Lebensqualität. Der „Index-Wert“ der sarkopenen Patienten war nur um 0,1 Punkte

schlechter und die „Gesundheit heute“ wurde um 16,5 Punkte schlechter eingeschätzt.

Dagegen war die Lebensqualität bei gebrechlichen Patienten deutlich schlechter als bei fitten Patienten. Gebrechliche Patienten hatten einen um 0,4 Punkte geringeren „Index-Wert“ und schätzten ihre „Gesundheit heute“ um 30 Punkte schlechter ein als fitte Patienten. Auch bei den Patienten mit einer Prefrailty war eine Abnahme der Lebensqualität feststellbar. Der „Index-Wert“ war 0,16 Punkte geringer und die Einschätzung der „Gesundheit heute“ war um fast 16 Punkte schlechter als bei fitten Patienten. Interessanterweise war die Lebensqualität der sarkopenen Patienten und der Patienten mit einer Prefrailty im Vergleich ähnlich gering. Die Einschätzung der Lebensqualität ist als psychosozialer Faktor ein Kriterium der Definition einer Frailty (Nishikawa et al., 2020). Gebrechliche Patienten schätzten ihren Gesundheits- und Allgemeinzustand deutlich schlechter ein als unsere sarkopenen Patienten und hatten somit einen größeren Leidensdruck. Die rechtzeitige Diagnose einer Prefrailty ist bedeutend, da Patienten mit einer Prefrailty im Vergleich zu den Patienten mit einer Frailty eine vergleichbar höhere Lebensqualität hatten. Somit könnten frühzeitig Therapieansätze begonnen werden, welche eine psychologische Betreuung beinhalten sollte, um auch die Lebensqualität der Patienten zu verbessern.

4.6 Limitation der Arbeit

Dieser Studie liegen trotz großen Umfangs einige Limitationen zugrunde.

Ein direkter Vergleich der Ergebnisse ist bei den unterschiedlichen Patientenzahlen der Subgruppen Sarkopenie (n=71) und Frailty (n=105) erschwert. Die CT-Untersuchung als Goldstandard der Sarkopenie fand im Rahmen der klinischen Routine statt und lag somit nicht bei allen Studienteilnehmern vor. Innerhalb der beiden Subgruppen bestand ebenfalls eine unterschiedliche Patientenanzahl. Von den 71 Patienten mit einer Beurteilung einer Sarkopenie wurde der Hauptteil mit 57 Patienten als sarkopen eingestuft. Bei den 105 Patienten mit einer Frailty Beurteilung im LFI bildete die Gruppe der Prefrailty mit 60 Patienten die größte Gruppe. Diese unterschiedliche Anzahl in den einzelnen Gruppen sollte beim direkten Vergleich und der Interpretation der Studienergebnisse z. B. bei der Häufigkeit bestimmter Komplikationen berücksichtigt werden. Die Auswahl statistischer Verfahren war bei den ungleichen Patientenzahlen beschränkt. So war eine multivariable Analyse zum

Vergleich der Patienten mit und ohne Sarkopenie oder Frailty in Bezug auf das Vorhandensein von Komplikationen der LZ nicht möglich. Zudem ist bei der statistischen Analyse auf die Einflussfaktoren in den Modellen der linearen Regression hinzuweisen. Diese beeinflussen die Ergebnisse des Zusammenhangs einer Sarkopenie oder Frailty und den Komplikationen. Je nach Auswahl könnten sich diese Ergebnisse erhöhen oder erniedrigen.

Die vielen verschiedenen genutzten Diagnoseverfahren einer Sarkopenie und Frailty in dieser Studie konnten nicht bei allen Patienten durchgeführt werden. Daraus resultiert ebenfalls ein erschwerter Vergleich der Ergebnisse. Während bei der Beurteilung einer Sarkopenie ein CT als der Goldstandard bei 71 Patienten durchgeführt wurde, erhielten nur 61 dieser Patienten eine ärztliche Einschätzung und nur 54 Patienten absolvierten den Stuhl-Aufsteh-Test (Abb. 12). Bei 105 Patienten konnte im LFI auf eine Gebrechlichkeit getestet werden, währenddessen sich nur 95 Patienten im LUCAS Fragebogen eingeschätzt haben und 91 Patienten eine ärztliche Beurteilung ihrer Gebrechlichkeit erhalten haben (Abb. 13). Das Fehlen bestimmter Diagnoseverfahren wie z.B. von dem Stuhl-Aufsteh-Test oder der Messung der Ganggeschwindigkeit können auf Schwäche, körperliche Unsicherheit oder auf die Krankheitsschwere zurückgeführt werden. Fehlende Ergebnisse bei den Fragebögen lagen meist an einer Sprachbarriere oder Unsicherheit bei der Beantwortung.

Zudem ist darauf hinzuweisen, dass die Ausführung der Diagnoseverfahren trotz eines standardisierten Ablaufs eine gewisse Varianz in der Ausführung der Patienten beinhalten können. Jeder Patient ist als individuell zu betrachten und es kann durch seine eigene Verfassung an dem Untersuchungstag zu Abweichungen der Ergebnisse kommen. Ein Patient kann sich an dem Untersuchungstag müde oder krank fühlen und dadurch in den Funktionstests schlechter abschneiden oder in der ärztlichen Einschätzung schlechter eingeschätzt werden. Bei der einmaligen Durchführung der Messung fehlt es an Verifizierung der Messergebnisse. Die Ergebnisse der diagnostischen Performance der Untersuchungsmethoden basieren auf breiten Konfidenzintervallen, was auf eine große Streuung der Werte hinweisen kann.

4.7 Fazit und Perspektiven

In dieser Studie stand die Untersuchung der verschiedenen Diagnoseverfahren einer Sarkopenie und Frailty im Vordergrund. In keinem der weiteren Diagnoseverfahren konnten alle Patienten im Vergleich zu den hier verwendeten Goldstandards CT und LFI richtig diagnostiziert werden. Sowohl bei der Sarkopenie als auch der Frailty war die ärztliche Einschätzung eine gute, schnelle und preiswerte mögliche Alternative zur korrekten Diagnosestellung. Die Resultate dieser Studie zeigen auch die Relevanz einer rechtzeitigen Diagnose einer Sarkopenie und Frailty, um eine Verschlechterung des Gesundheitszustandes der Patienten aufzuhalten. Welche Maßnahmen hierbei am effizientesten sind, müssen zukünftige Untersuchungen zeigen. Beide Krankheitsbilder waren mit vermehrten Komplikationen wie einem häufigeren Auftreten von Aszites, längeren Krankenhausaufenthalten und einer schlechteren Lebensqualität assoziiert. Insbesondere bei der Prefrailty fiel die deutliche Verschlechterung des Gesundheitszustandes im Vergleich zu fitten Patienten auf.

Zukünftige Studien sollten die Größe der Patientenpopulation erweitern.

Zudem sollten die Patienten nach ihrer Krankheitsschwere wie dem Child-Pugh-Score stratifiziert werden. Stets sollten zur Verifizierung mindestens zwei oder drei Messungen an unterschiedlichen Tagen und in größerem zeitlichem Abstand durchgeführt werden, um die Beeinflussung auf die Diagnose durch die aktuelle Tagesform des Patienten ausschließen zu können. Dabei sollten mögliche Einflussfaktoren wie eine hepatische Enzephalopathie oder ein Krankenhausaufenthalt an dem Messtag dokumentiert werden. Des Weiteren sollten zukünftige Studien neue Grenzwerte für die Funktionstest bei Patienten mit LZ validieren.

Auch sollte in weiteren Studien die Prefrailty als eigenes Stadium diagnostiziert und analysiert werden.

5 Zusammenfassung

Bei fehlenden standardisierten Diagnoseverfahren war der Vergleich verschiedener Untersuchungsmethoden zur Diagnosestellung einer Sarkopenie und Frailty unter Berücksichtigung des klinischen, zeitlichen und finanziellen Nutzens das primäre Ziel dieser Studie. Zudem wurde der direkte Zusammenhang beider Krankheitsbilder untersucht und die Assoziation zu den Komplikationen einer Leberzirrhose evaluiert.

Die Studie des Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf untersuchte Patienten, die für eine Lebertransplantation gelistet oder evaluiert wurden, vom 25.02. bis 30.11.2021 auf das Vorliegen von Sarkopenie und Frailty. Die Patienten wurden über eine umfangreiche Testbatterie auf eine Sarkopenie und Frailty untersucht. Diese umfasste die CT und BIA Messung, Funktionsmessungen, Liver Frailty Index (LFI), LUCAS Fragebogen, Laborparameter (wie der MELD-Score) und die ärztliche Einschätzung.

Insgesamt wurden 106 Patienten, davon 71 mit einer Sarkopenie und 105 mit einer Frailty Beurteilung, in die Studie eingeschlossen. Im Vergleich zum Goldstandard CT konnte keine der weiteren Diagnoseverfahren alle 71 Patienten als richtig sarkopen und nicht-sarkopen einstufen. Keine alternative Untersuchung konnte alle 105 Patienten als richtig fit und (prä-)gebrechlich im Vergleich zum LFI einteilen. Die ärztliche Einschätzung zeigte sich bei der Sarkopenie und Frailty als beste Alternative, da hier die höchste Sensitivität (75,0% und 68,1%), ein hoher positiver prädiktiver Wert (83,7% und 90,4%), der höchste negative prädiktive Wert (33,3% und 42,1%) bei geringstem zeitlichem Aufwand (<1 min) und geringeren finanziellen Kosten erzielt wurden. Es zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang ($p=0,168$) zwischen dem Auftreten einer Sarkopenie und Frailty. Nur in 24,0% der Patienten lag gleichzeitig eine Sarkopenie und Frailty vor, jedoch waren 89,5% der gebrechlichen Patienten auch sarkopen und 30,4% der sarkopenen Patienten auch gebrechlich. Sarkopene und gebrechliche Patienten hatten einen schlechteren Child-Pugh-Score, höheren MELD-Score und mehr Aszites. Gebrechliche Patienten hatten zudem längere Krankenhausaufenthalte, häufiger eine HE und geringere Lebensqualität als fitte Patienten. Da der Hauptteil unserer Patienten (57,1%) eine Prefrailty aufwies, sollte durch eine frühzeitige Diagnose und Therapie das Fortschreiten zu einer Frailty aufgehalten werden. Das Ziel sollte sein, die Einschätzung einer Sarkopenie mittels CT und Frailty mittels LFI in die klinische Routine zu integrieren, wobei die ärztliche Einschätzung jedoch eine gute Alternative darstellt.

Summary

Due to missing standardized diagnostic methods, the primary goal of this study was to compare different diagnostic methods in order to assess sarcopenia and frailty taking into account clinical value, practicability and economic benefit. The second aim was to evaluate the direct association between sarcopenia and frailty and their association to complications of liver cirrhosis.

This study of the University Hospital Hamburg Eppendorf investigated patients, who were listed or evaluated for liver transplantation from February 25, 2021 to November 30, 2021. All patients were examined for sarcopenia and frailty applying miscellaneous tests. These included CT and BIA measurement, functional tests like handgrip strength, liver frailty index (LFI), LUCAS questionnaire, laboratory parameters like MELD-Score and a subjective clinical assessment.

In total, 106 patients were included in our study. Compared to CT as gold standard for sarcopenia performed in 71 patients there was no other diagnostic measurement that could correctly classify patients as sarcopenic or non-sarcopenic. There was also no alternative diagnostic tool to correctly classify patients as fit and (pre-)frail compared to LFI used as gold standard for frailty in 105 patients. The subjective clinical assessment by a doctor was shown to be the best alternative in diagnosing sarcopenia and frailty, by detecting the highest sensitivity (75.0% and 68.1%), a high positive predictive value (83.7% and 90.4%), and the highest negative predictive value (33.3% and 42.1%) while requiring only little time (< 1 min) and causing very low costs.

There was no significant correlation between sarcopenia and frailty ($p=0.168$). Sarcopenia and frailty were simultaneously present in 24.0% of our patients. 89.5% of our frail patients were also sarcopenic, and 30.4% of the sarcopenic patients were also frail.

Sarcopenic and frail patients had a worse Child-Pugh-Score, a higher MELD-Score and more ascites compared with non-sarcopenic and fit patients. Frail patients had also longer hospital stays, more frequently hepatic encephalopathy, and a lower quality of life compared to fit patients. Most of our patients (57.1%) were prefrail, so therefore an early diagnosis and treatment are essential to stop progress to frailty. The goal should be to include the diagnostic assessment of sarcopenia by CT and frailty by LFI into clinical routine, the subjective clinical assessment by a doctor being a good alternative.

6 Abkürzungsverzeichnis

ACLF	Akutes-auf-Chronisches Leberversagen
ASMM	Appendikuläre Skelettmuskelmasse
AWGS	Asian Working Group on Sarcopenia
BCAAs	branched chain amino acids
BIA	Bioelektrische Impedanzanalyse
BMI	Body Mass Index
CFS	Clinical Frailty Scale
CRP	C-reaktives Protein
CSMA	Cross sectional muscle area
CT	Computer Tomographie
EWGSOP2	European Working Group on Sarcopenia in Older People 2
FFI	Fried Frailty Index
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GH	Growth hormone
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HE	Hepatische Enzephalopathie
HU	Hounsfield Units
IGF-1	Insulin growth like Factor -1
IL-6	Interleukin-6
INR	International normalized ratio
KI	Konfidenzintervall
LFI	Liver Frailty Index
LTX	Lebertransplantation
LUCAS	Longitudinale Urbane Cohorten-Alters-Studie
LWK3	Lendenwirbelkörper 3
LZ	Leberzirrhose
MELD	Model for End-stage Liver Disease
MRA	Muscle Radiation Attenuation
NAFLD	Nicht alkoholische Fettlebererkrankung
NIH	National Institutes of Health
NRS	Nutritional Risk Screening
PACS	Picture Archiving Communication System
Pat	Patient(en)/Patientin(nen)

PBC	Primäre biliäre Cholangitis,
PhA	Phasenwinkel
PMA	Psoas muscle area
PMTH	Psoas muscle thickness per height
PSC	Primär sklerosierende Cholangitis
ROI	Region of Interest
SMI	Skelettmuskelindex
SPPB	Short Physical Performance Battery Test
SPSS	Statistical Package für Social Sciences
TACE	Transarterielle Chemoembolisation
TIPS	Transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunt
TNF- α	Tumornekrosefaktor- α
TPMT	Transversal psoas muscle thickness
UKE	Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf
ZVT	Zahlenverbindungstest

7 Literaturverzeichnis

- Adam, R., Karam, V., Delvart, V., O'Grady, J., Mirza, D., Klempnauer, J., . . . Burroughs, A. (2012). Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR). *Journal of Hepatology*, *57*(3), 675-688. doi:10.1016/j.jhep.2012.04.015
- Akern. (2015). BIA 101 ANNIVERSARY Sport Edition - Operating Instructions Manual.
- Al-Azzawi, Y., Albo, B., Fasullo, M., Coukos, J., Watts, G. J., Tai, R., . . . Szabo, G. (2020). Sarcopenia is associated with longer hospital stay and multiorgan dysfunction in alcoholic hepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, *32*(6), 733-738. doi:10.1097/MEG.0000000000001583
- Al Saedi, A., Feehan, J., Phu, S., & Duque, G. (2019). Current and emerging biomarkers of frailty in the elderly. *Clinical Interventions in Aging, Volume 14*, 389-398. doi:10.2147/cia.s168687
- Bhanji, R. A., Narayanan, P., Moynagh, M. R., Takahashi, N., Angirekula, M., Kennedy, C. C., . . . Watt, K. D. (2019). Differing Impact of Sarcopenia and Frailty in Nonalcoholic Steatohepatitis and Alcoholic Liver Disease. *Liver Transpl*, *25*(1), 14-24. doi:10.1002/lt.25346
- Bosy-Westphal, A., Danielzik, S., Dörhöfer, R. P., Later, W., Wiese, S., & Müller, M. J. (2006). Phase angle from bioelectrical impedance analysis: population reference values by age, sex, and body mass index. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, *30*(4), 309-316. doi:10.1177/0148607106030004309
- Buchard, B., Boirie, Y., Cassagnes, L., Lamblin, G., Coilly, A., & Abergel, A. (2020). Assessment of Malnutrition, Sarcopenia and Frailty in Patients with Cirrhosis: Which Tools Should We Use in Clinical Practice? *Nutrients*, *12*(1). doi:10.3390/nu12010186
- Carey, E. J., Lai, J. C., Wang, C. W., Dasarathy, S., Lobach, I., Montano-Loza, A. J., . . . Exercise in Liver Transplantation, C. (2017). A multicenter study to define sarcopenia in patients with end-stage liver disease. *Liver Transpl*, *23*(5), 625-633. doi:10.1002/lt.24750
- Carey, E. J., Steidley, D. E., Aqel, B. A., Byrne, T. J., Mekeel, K. L., Rakela, J., . . . Douglas, D. D. (2010). Six-minute walk distance predicts mortality in liver transplant candidates. *Liver Transpl*, *16*(12), 1373-1378. doi:10.1002/lt.22167
- Child, C. G., & Turcotte, J. G. (1964). Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg*, *1*, 1-85.
- Cron, D. C., Friedman, J. F., Winder, G. S., Thelen, A. E., Derck, J. E., Fakhoury, J. W., . . . Sonnenday, C. J. (2016). Depression and Frailty in Patients With End-Stage Liver Disease Referred for Transplant Evaluation. *American Journal of Transplantation*, *16*(6), 1805-1811. doi:10.1111/ajt.13639
- Cruz-Jentoft, A. J., Bahat, G., Bauer, J., Boirie, Y., Bruyere, O., Cederholm, T., . . . the Extended Group for, E. (2019). Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*, *48*(1), 16-31. doi:10.1093/ageing/afy169
- Dapp, U. (2014). Long-term prediction of changes in health status, frailty, nursing care and mortality in community-dwelling senior citizens - Results from the longitudinal urban cohort ageing study (LUCAS). *BMC Geriatrics* *14*.
- Dasarathy, S., & Merli, M. (2016). Sarcopenia from mechanism to diagnosis and treatment in liver disease. *J Hepatol*, *65*(6), 1232-1244. doi:10.1016/j.jhep.2016.07.040
- Data Input GmbH. (2009). Das B.I.A.-Kompendium 3. Ausgabe. *Digitaldruck Darmstadt GmbH & Co. KG*.
- Dunn, M. A., Josbeno, D. A., Tevar, A. D., Rachakonda, V., Ganesh, S. R., Schmotzer, A. R., . . . Delitto, A. (2016). Frailty as Tested by Gait Speed is an Independent Risk Factor

- for Cirrhosis Complications that Require Hospitalization. *Am J Gastroenterol*, 111(12), 1768-1775. doi:10.1038/ajg.2016.336
- Espirito Santo Silva, D. D., Waitzberg, D. L., Passos De Jesus, R., Oliveira, L. P. M. D., Torrinhas, R. S., & Belarmino, G. (2019). Phase angle as a marker for sarcopenia in cirrhosis. *Clinical Nutrition ESPEN*, 32, 56-60. doi:10.1016/j.clnesp.2019.05.003
- Eurotransplant. (2021). Yearly Statistics Overview Eurotransplant. *Eurotransplant International Foundation*
- Fernandes, S. A., De Mattos, A. A., Tovo, C. V., & Marroni, C. A. (2016). Nutritional evaluation in cirrhosis: Emphasis on the phase angle. *World Journal of Hepatology*, 8(29), 1205. doi:10.4254/wjh.v8.i29.1205
- Fried, L. P., Tangen, C. M., Walston, J., Newman, A. B., Hirsch, C., Gottdiener, J., . . . Cardiovascular Health Study Collaborative Research, G. (2001). Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 56(3), M146-156. doi:10.1093/gerona/56.3.m146
- Gingrich, A., Volkert, D., Kiesswetter, E., Thomanek, M., Bach, S., Sieber, C. C., & Zopf, Y. (2019). Prevalence and overlap of sarcopenia, frailty, cachexia and malnutrition in older medical inpatients. *BMC Geriatrics*, 19(1). doi:10.1186/s12877-019-1115-1
- Golse, N., Bucur, P. O., Ciacio, O., Pittau, G., Sa Cunha, A., Adam, R., . . . Vibert, E. (2017). A new definition of sarcopenia in patients with cirrhosis undergoing liver transplantation. *Liver Transpl*, 23(2), 143-154. doi:10.1002/lt.24671
- Gomez-Perez, S., McKeever, L., & Sheean, P. (2020). Tutorial: A Step-by-Step Guide (Version 2.0) for Measuring Abdominal Circumference and Skeletal Muscle From a Single Cross-Sectional Computed-Tomography Image Using the National Institutes of Health ImageJ. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 44(3), 419-424. doi:10.1002/jpen.1721
- Gu, D. H., Kim, M. Y., Seo, Y. S., Kim, S. G., Lee, H. A., Kim, T. H., . . . Um, S. H. (2018). Clinical usefulness of psoas muscle thickness for the diagnosis of sarcopenia in patients with liver cirrhosis. *Clin Mol Hepatol*, 24(3), 319-330. doi:10.3350/cmh.2017.0077
- Guglielmi, F. W., Mastronuzzi, T., Pietrini, L., Panarese, A., Panella, C., & Francavilla, A. (1999). The RXc Graph in Evaluating and Monitoring Fluid Balance in Patients with Liver Cirrhosis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 873(1 ELECTRICAL BI), 105-111. doi:10.1111/j.1749-6632.1999.tb09456.x
- Haugen, C. E., McAdams-DeMarco, M., Verna, E. C., Rahimi, R. S., Kappus, M. R., Dunn, M. A., . . . Lai, J. C. (2019). Association Between Liver Transplant Wait-list Mortality and Frailty Based on Body Mass Index. *JAMA Surg*, 154(12), 1103-1109. doi:10.1001/jamasurg.2019.2845
- Herdman, M., Gudex, C., Lloyd, A., Janssen, M., Kind, P., Parkin, D., . . . Badia, X. (2011). Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). *Qual Life Res*, 20(10), 1727-1736. doi:10.1007/s11136-011-9903-x
- Hernandez-Socorro, C. R., Saavedra, P., Lopez-Fernandez, J. C., & Ruiz-Santana, S. (2018). Assessment of Muscle Wasting in Long-Stay ICU Patients Using a New Ultrasound Protocol. *Nutrients*, 10(12). doi:10.3390/nu10121849
- Hounsfield, G. N. (1980). Computed medical imaging. *Science*, 210(4465), 22-28. doi:10.1126/science.6997993
- Kalafateli, M., Mantzoukis, K., Choi Yau, Y., Mohammad, A. O., Arora, S., Rodrigues, S., . . . Tsochatzis, E. A. (2017). Malnutrition and sarcopenia predict post-liver transplantation outcomes independently of the Model for End-stage Liver Disease score. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 8(1), 113-121. doi:10.1002/jcsm.12095
- Kamath, P. S., & Kim, W. R. (2007). The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology*, 45(3), 797-805. doi:10.1002/hep.21563

- Kim, H.-J., Park, I., Lee, H. J., & Lee, O. (2016). The reliability and validity of gait speed with different walking pace and distances against general health, physical function, and chronic disease in aged adults. *Journal of Exercise Nutrition & Biochemistry*, 20(3), 46-50. doi:10.20463/jenb.2016.09.20.3.7
- Kondrup, J. (2003). Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. *Clinical Nutrition*, 22(3), 321-336. doi:10.1016/s0261-5614(02)00214-5
- Kremer, W. M., Nagel, M., Reuter, M., Hilscher, M., Michel, M., Kaps, L., . . . Labenz, C. (2020). Validation of the Clinical Frailty Scale for the Prediction of Mortality in Patients With Liver Cirrhosis. *Clin Transl Gastroenterol*, 11(7), e00211. doi:10.14309/ctg.0000000000000211
- Kyle, U. (2004). Bioelectrical impedance analysis?part I: review of principles and methods. *Clinical Nutrition*, 23(5), 1226-1243. doi:10.1016/j.clnu.2004.06.004
- Kyle, U. G., Bosaeus, I., De Lorenzo, A. D., Deurenberg, P., Elia, M., Manuel Gómez, J., . . . Pichard, C. (2004). Bioelectrical impedance analysis-part II: utilization in clinical practice. *Clin Nutr*, 23(6), 1430-1453. doi:10.1016/j.clnu.2004.09.012
- Kyle, U. G., Soundar, E. P., Genton, L., & Pichard, C. (2012). Can phase angle determined by bioelectrical impedance analysis assess nutritional risk? A comparison between healthy and hospitalized subjects. *Clin Nutr*, 31(6), 875-881. doi:10.1016/j.clnu.2012.04.002
- Lai, J. C., Covinsky, K. E., Dodge, J. L., Boscardin, W. J., Segev, D. L., Roberts, J. P., & Feng, S. (2017). Development of a novel frailty index to predict mortality in patients with end-stage liver disease. *Hepatology*, 66(2), 564-574. doi:10.1002/hep.29219
- Lai, J. C., Covinsky, K. E., McCulloch, C. E., & Feng, S. (2018). The Liver Frailty Index Improves Mortality Prediction of the Subjective Clinician Assessment in Patients With Cirrhosis. *Am J Gastroenterol*, 113(2), 235-242. doi:10.1038/ajg.2017.443
- Lai, J. C., Dodge, J. L., Kappus, M. R., Dunn, M. A., Volk, M. L., Duarte-Rojo, A., . . . Verna, E. C. (2020). Changes in frailty are associated with waitlist mortality in patients with cirrhosis. *Journal of Hepatology*, 73(3), 575-581. doi:10.1016/j.jhep.2020.03.029
- Lai, J. C., Feng, S., Terrault, N. A., Lizaola, B., Hayssen, H., & Covinsky, K. (2014). Frailty predicts waitlist mortality in liver transplant candidates. *Am J Transplant*, 14(8), 1870-1879. doi:10.1111/ajt.12762
- Lai, J. C., Rahimi, R. S., Verna, E. C., Kappus, M. R., Dunn, M. A., McAdams-DeMarco, M., . . . Segev, D. L. (2019). Frailty Associated With Waitlist Mortality Independent of Ascites and Hepatic Encephalopathy in a Multicenter Study. *Gastroenterology*, 156(6), 1675-1682. doi:10.1053/j.gastro.2019.01.028
- Laube, R., Wang, H., Park, L., Heyman, J. K., Vidot, H., Majumdar, A., . . . Liu, K. (2018). Frailty in advanced liver disease. *Liver Int*, 38(12), 2117-2128. doi:10.1111/liv.13917
- Luengpradidgun, L., Chamroonkul, N., Sripongpan, P., Kaewdech, A., Tanutit, P., Ina, N., & Piratvisuth, T. (2022). Utility of handgrip strength (HGS) and bioelectrical impedance analysis (BIA) in the diagnosis of sarcopenia in cirrhotic patients. *BMC Gastroenterol*, 22(1), 159. doi:10.1186/s12876-022-02236-7
- Malinchoc, M., Kamath, P. S., Gordon, F. D., Peine, C. J., Rank, J., & Ter Borg, P. C. J. (2000). A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology*, 31(4), 864-871. doi:10.1053/he.2000.5852
- Martin, L., Birdsell, L., Macdonald, N., Reiman, T., Clandinin, M. T., McCargar, L. J., . . . Baracos, V. E. (2013). Cancer cachexia in the age of obesity: skeletal muscle depletion is a powerful prognostic factor, independent of body mass index. *J Clin Oncol*, 31(12), 1539-1547. doi:10.1200/JCO.2012.45.2722

- McCullough, A. J., Mullen, K. D., & Kalhan, S. C. (1991). Measurements of total body and extracellular water in cirrhotic patients with and without ascites. *Hepatology*, *14*(6), 1102-1111. doi:10.1002/hep.1840140626
- Meza-Junco, J. (2013). Sarcopenia as a prognostic index of nutritional status in concurrent cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Clinical Gastroenterology* 861-870.
- Mijnarends, D. M., Schols, J. M., Meijers, J. M., Tan, F. E., Verlaan, S., Luiking, Y. C., . . . Halfens, R. J. (2015). Instruments to assess sarcopenia and physical frailty in older people living in a community (care) setting: similarities and discrepancies. *J Am Med Dir Assoc*, *16*(4), 301-308. doi:10.1016/j.jamda.2014.11.011
- Miller, J., Wells, L., Nwulu, U., Currow, D., Johnson, M. J., & Skipworth, R. J. E. (2018). Validated screening tools for the assessment of cachexia, sarcopenia, and malnutrition: a systematic review. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *108*(6), 1196-1208. doi:10.1093/ajcn/nqy244
- Montano-Loza, A. J., Duarte-Rojo, A., Meza-Junco, J., Baracos, V. E., Sawyer, M. B., Pang, J. X., . . . Myers, R. P. (2015). Inclusion of Sarcopenia Within MELD (MELD-Sarcopenia) and the Prediction of Mortality in Patients With Cirrhosis. *Clin Transl Gastroenterol*, *6*, e102. doi:10.1038/ctg.2015.31
- Montano-Loza, A. J., Meza-Junco, J., Prado, C. M., Lieffers, J. R., Baracos, V. E., Bain, V. G., & Sawyer, M. B. (2012). Muscle wasting is associated with mortality in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*, *10*(2), 166-173, 173 e161. doi:10.1016/j.cgh.2011.08.028
- Mulasi, U., Kuchnia, A. J., Cole, A. J., & Earthman, C. P. (2015). Bioimpedance at the Bedside. *Nutrition in Clinical Practice*, *30*(2), 180-193. doi:10.1177/0884533614568155
- Nam, N. H., Kaido, T., & Uemoto, S. (2019). Assessment and significance of sarcopenia in liver transplantation. *Clin Transplant*, *33*(12). doi:10.1111/ctr.13741
- Nishiguchi, S., Yamada, M., Fukutani, N., Adachi, D., Tashiro, Y., Hotta, T., . . . Aoyama, T. (2015). Differential Association of Frailty With Cognitive Decline and Sarcopenia in Community-Dwelling Older Adults. *Journal of the American Medical Directors Association*, *16*(2), 120-124. doi:10.1016/j.jamda.2014.07.010
- Nishikawa, H., Yoh, K., Enomoto, H., Iwata, Y., Sakai, Y., Kishino, K., . . . Iijima, H. (2020). Health-Related Quality of Life and Frailty in Chronic Liver Diseases. *Life (Basel)*, *10*(5). doi:10.3390/life10050076
- Ooi, P. H., Hager, A., Mazurak, V. C., Dajani, K., Bhargava, R., Gilmour, S. M., & Mager, D. R. (2019). Sarcopenia in Chronic Liver Disease: Impact on Outcomes. *Liver Transpl*, *25*(9), 1422-1438. doi:10.1002/lt.25591
- Pagano, A. P., Sicchieri, J. M. F., Schiavoni, I. L., Barbeiro, D., Manca, C. S., Da Silva, B. R., . . . Chiarello, P. G. (2020). Phase angle as a severity indicator for liver diseases. *Nutrition*, *70*, 110607. doi:10.1016/j.nut.2019.110607
- Petermann-Rocha, F., Gray, S. R., Pell, J. P., Celis-Morales, C., & Ho, F. K. (2020). Biomarkers Profile of People With Sarcopenia: A Cross-sectional Analysis From UK Biobank. *J Am Med Dir Assoc*, *21*(12), 2017 e2011-2017 e2019. doi:10.1016/j.jamda.2020.05.005
- Pirlich, M., Plauth, M., & Lochs, H. (1999). Bioelektrische Impedanzanalyse: Fehlerquellen und methodische Grenzen bei der klinischen Anwendung zur Analyse der Körperzusammensetzung. *Aktuel Ernährungsmed*, *24*, 81-90.
- Poordad, F. F. (2015). Presentation and complications associated with cirrhosis of the liver. *Curr Med Res Opin*, *31*(5), 925-937. doi:10.1185/03007995.2015.1021905
- Pugh, R. N. H., Murray-Lyon, I. M., Dawson, J. L., Pietroni, M. C., & Williams, R. (1973). Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *British Journal of Surgery*, *60*(8), 646-649. doi:10.1002/bjs.1800600817

- Reijnierse, E. M., Trappenburg, M. C., Blauw, G. J., Verlaan, S., de van der Schueren, M. A., Meskers, C. G., & Maier, A. B. (2016). Common Ground? The Concordance of Sarcopenia and Frailty Definitions. *J Am Med Dir Assoc*, *17*(4), 371 e377-312. doi:10.1016/j.jamda.2016.01.013
- Richtlinien zur Organtransplantation gemäß § 16 TPG. (2006). *Deutsches Ärzteblatt*, *103*, A 3282 - A 3290.
- Rizzoli, R., Reginster, J.-Y., Arnal, J.-F., Bautmans, I., Beudart, C., Bischoff-Ferrari, H., . . . Bruyère, O. (2013). Quality of Life in Sarcopenia and Frailty. *Calcified Tissue International*, *93*(2), 101-120. doi:10.1007/s00223-013-9758-y
- Ruiz-Margáin, A., Macías-Rodríguez, R. U., Duarte-Rojo, A., Ríos-Torres, S. L., Espinosa-Cuevas, Á., & Torre, A. (2015). Malnutrition assessed through phase angle and its relation to prognosis in patients with compensated liver cirrhosis: A prospective cohort study. *Digestive and Liver Disease*, *47*(4), 309-314. doi:10.1016/j.dld.2014.12.015
- Schütz, T., Valentini, L., & Plauth, M. (2005). Nutritional Screening According to the ESPEN Guidelines 2002. *Aktuelle Ernährungsmedizin*, *30*(2), 99-103. doi:10.1055/s-2004-834733
- Shen, W., Punyanitya, M., Wang, Z., Gallagher, D., St-Onge, M. P., Albu, J., . . . Heshka, S. (2004). Total body skeletal muscle and adipose tissue volumes: estimation from a single abdominal cross-sectional image. *J Appl Physiol (1985)*, *97*(6), 2333-2338. doi:10.1152/jappphysiol.00744.2004
- Sinclair, M. (2019). Controversies in Diagnosing Sarcopenia in Cirrhosis-Moving from Research to Clinical Practice. *Nutrients*, *11*(10). doi:10.3390/nu11102454
- Sinclair, M., Gow, P. J., Grossmann, M., & Angus, P. W. (2016). Review article: sarcopenia in cirrhosis--aetiology, implications and potential therapeutic interventions. *Aliment Pharmacol Ther*, *43*(7), 765-777. doi:10.1111/apt.13549
- Sinclair, M., Poltavskiy, E., Dodge, J. L., & Lai, J. C. (2017). Frailty is independently associated with increased hospitalisation days in patients on the liver transplant waitlist. *World J Gastroenterol*, *23*(5), 899-905. doi:10.3748/wjg.v23.i5.899
- Singh, S., Taneja, S., Tandon, P., Bansal, A., Gorski, U., Roy, A., . . . Singh, V. (2022). A Comparison of Different Frailty Scores and Impact of Frailty on Outcome in Patients With Cirrhosis. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, *12*(2), 398-408. doi:10.1016/j.jceh.2021.07.003
- Skladany, L., Drotarova, Z., Vnencakova, J., Jancekova, D., Molcan, P., & Koller, T. (2021). Applicability and prognostic value of frailty assessment tools among hospitalized patients with advanced chronic liver disease. *Croatian Medical Journal*, *62*(1), 8-16. doi:10.3325/cmj.2021.62.8
- Sousa-Santos, A. R., Barros, D., Montanha, T. L., Carvalho, J., & Amaral, T. F. (2021). Which is the best alternative to estimate muscle mass for sarcopenia diagnosis when DXA is unavailable? *Archives of Gerontology and Geriatrics*, *97*, 104517. doi:https://doi.org/10.1016/j.archger.2021.104517
- Tandon, P., Montano-Loza, A. J., Lai, J. C., Dasarathy, S., & Merli, M. (2021). Sarcopenia and frailty in decompensated cirrhosis. *J Hepatol*, *75 Suppl 1*, S147-S162. doi:10.1016/j.jhep.2021.01.025
- Tandon, P., Tangri, N., Thomas, L., Zenith, L., Shaikh, T., Carbonneau, M., . . . Majumdar, S. R. (2016). A Rapid Bedside Screen to Predict Unplanned Hospitalization and Death in Outpatients With Cirrhosis: A Prospective Evaluation of the Clinical Frailty Scale. *Am J Gastroenterol*, *111*(12), 1759-1767. doi:10.1038/ajg.2016.303
- Ticinesi, A., Meschi, T., Narici, M. V., Lauretani, F., & Maggio, M. (2017). Muscle Ultrasound and Sarcopenia in Older Individuals: A Clinical Perspective. *J Am Med Dir Assoc*, *18*(4), 290-300. doi:10.1016/j.jamda.2016.11.013

- Tsekoura, M., Kastrinis, A., Katsoulaki, M., Billis, E., & Gliatis, J. (2017). Sarcopenia and Its Impact on Quality of Life. In (pp. 213-218): Springer International Publishing.
- van Vugt, J. L. A., Alferink, L. J. M., Buettner, S., Gaspersz, M. P., Bot, D., Darwish Murad, S., . . . JNM, I. J. (2018). A model including sarcopenia surpasses the MELD score in predicting waiting list mortality in cirrhotic liver transplant candidates: A competing risk analysis in a national cohort. *J Hepatol*, 68(4), 707-714. doi:10.1016/j.jhep.2017.11.030
- Wiegand, J., & Berg, T. (2013). The etiology, diagnosis and prevention of liver cirrhosis: part 1 of a series on liver cirrhosis. *Dtsch Arztebl Int*, 110(6), 85-91. doi:10.3238/arztebl.2013.0085
- Williams, F. R., Milliken, D., Lai, J. C., & Armstrong, M. J. (2021). Assessment of the Frail Patient With End-Stage Liver Disease: A Practical Overview of Sarcopenia, Physical Function, and Disability. *Hepatol Commun*, 5(6), 923-937. doi:10.1002/hep4.1688
- Zhan, T., & Stremmel, W. (2012). The diagnosis and treatment of minimal hepatic encephalopathy. *Dtsch Arztebl Int*, 109(10), 180-187. doi:10.3238/arztebl.2012.0180
- Zipprich, A., & Ripoll, C. (2021). Leberzirrhose. *DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 146(10), 684-697. doi:10.1055/a-1218-9159

8 Anhang

Anhang 1: LUCAS Fragebogen



Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie

Studienteilnehmer-ID

PeriAge LUCAS-FI (Frailty)

Risiken

1	Haben Sie in den letzten 6 Monaten unbeabsichtigt 5 kg oder mehr abgenommen?	Nein	Ja
2	Haben Sie in den letzten 12 Monaten aus gesundheitlichen oder körperlichen Gründen die Art und Weise geändert, mit der Sie 1 km zu Fuß gehen?	Nein	Ja
3	Haben Sie in den letzten 12 Monaten aus gesundheitlichen oder körperlichen Gründen die Art und Weise geändert, mit der Sie 10 Treppenstufen steigen?	Nein	Ja
4	Haben Sie in den letzten 12 Monaten aus gesundheitlichen oder körperlichen Gründen die Art und Weise geändert, mit der Sie in ein Auto, in einen Bus oder in einen Zug ein- oder aussteigen?	Nein	Ja
5	An wie vielen Tagen der letzten Woche waren Sie aus irgendeinem Grund zu Fuß außerhalb Ihrer Wohnung unterwegs?	3-7	0-2
6	Sind Sie im Laufe der letzten 12 Monate jemals hingefallen?	Nein	Ja

Ressourcen

1	Fahren Sie Fahrrad? Oder können Sie ohne Probleme mehr als 500 Meter gehen?	Nein	Ja
2	An wie vielen Tagen der letzten Woche waren Sie aus irgendeinem Grund zu Fuß außerhalb Ihrer Wohnung unterwegs?	0-2	3-7
3	Treiben Sie regelmäßig mindestens 1-mal pro Woche mäßig anstrengenden Sport?	Nein	Ja
4	Treiben Sie regelmäßig mindestens 1-mal pro Woche stark anstrengenden Sport?	Nein	Ja
5	Sind Sie beruflich tätig oder leisten Sie ehrenamtliche Arbeit (freiwilliges bürgerschaftliches Engagement)?	Nein	Ja
6	Schränken Sie gewisse Tätigkeiten ein, weil Sie Angst haben, hinzufallen?	Nein	Ja

Summe Risiken Summe Ressourcen

Anhang 2: EQ-5D-5L Fragebogen der EuroQol Gruppe

Bitte kreuzen Sie unter jeder Überschrift DAS Kästchen an, das Ihre Gesundheit HEUTE am besten beschreibt.

BEWEGLICHKEIT / MOBILITÄT

- Ich habe keine Probleme herumzugehen
- Ich habe leichte Probleme herumzugehen
- Ich habe mäßige Probleme herumzugehen
- Ich habe große Probleme herumzugehen
- Ich bin nicht in der Lage herumzugehen

FÜR SICH SELBST SORGEN

- Ich habe keine Probleme, mich selbst zu waschen oder anzuziehen
- Ich habe leichte Probleme, mich selbst zu waschen oder anzuziehen
- Ich habe mäßige Probleme, mich selbst zu waschen oder anzuziehen
- Ich habe große Probleme, mich selbst zu waschen oder anzuziehen
- Ich bin nicht in der Lage, mich selbst zu waschen oder anzuziehen

ALLTÄGLICHE TÄTIGKEITEN (z.B. Arbeit, Studium, Hausarbeit, Familien- oder Freizeitaktivitäten)

- Ich habe keine Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen
- Ich habe leichte Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen
- Ich habe mäßige Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen
- Ich habe große Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen
- Ich bin nicht in der Lage, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen

SCHMERZEN / KÖRPERLICHE BESCHWERDEN

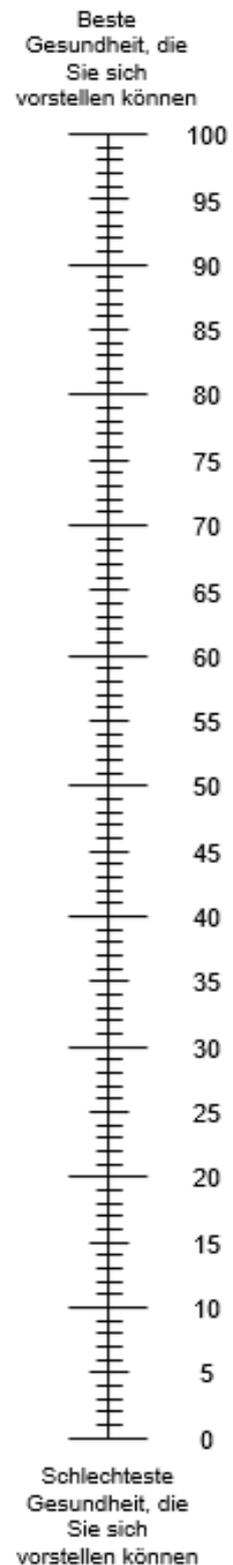
- Ich habe keine Schmerzen oder Beschwerden
- Ich habe leichte Schmerzen oder Beschwerden
- Ich habe mäßige Schmerzen oder Beschwerden
- Ich habe starke Schmerzen oder Beschwerden
- Ich habe extreme Schmerzen oder Beschwerden

ANGST / NIEDERGESCHLAGENHEIT

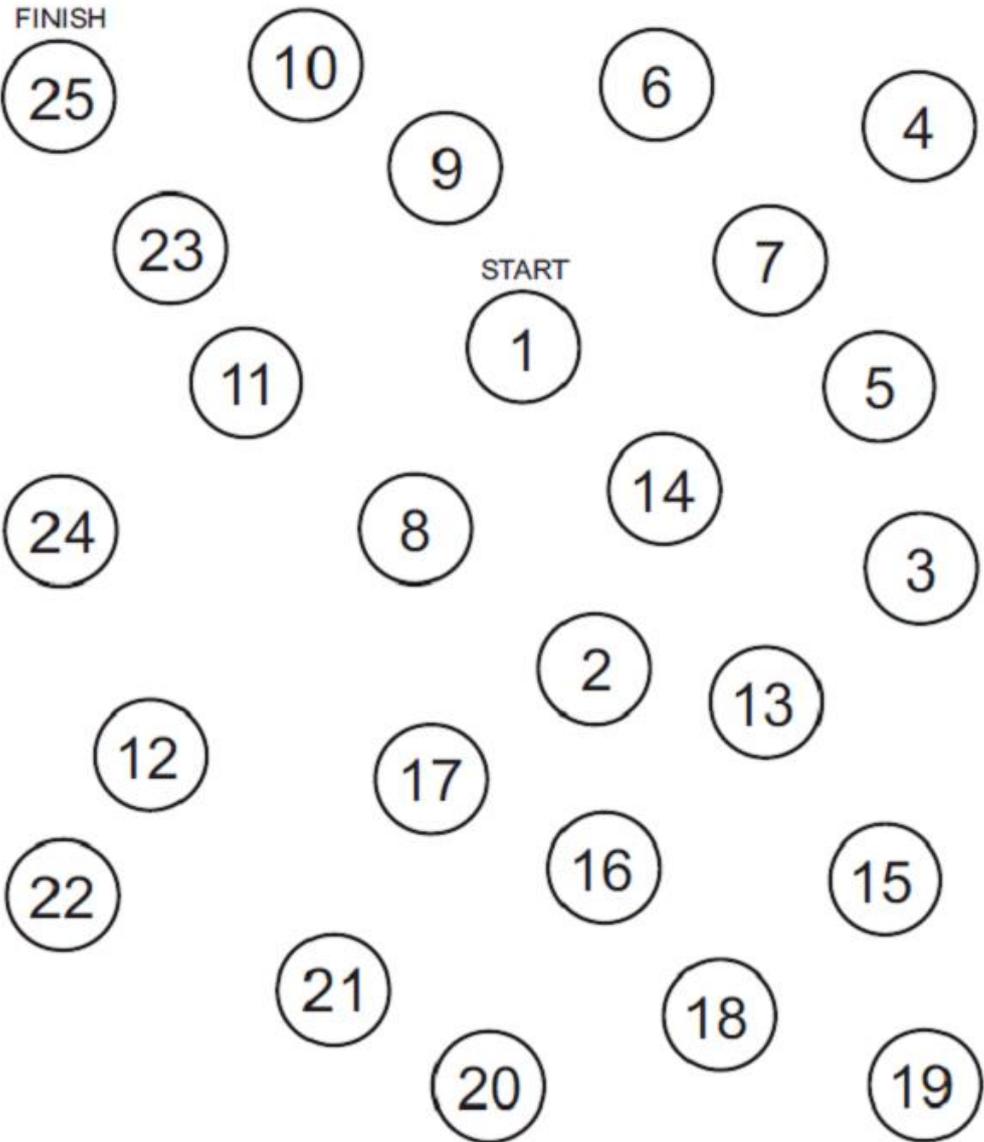
- Ich bin nicht ängstlich oder deprimiert
- Ich bin ein wenig ängstlich oder deprimiert
- Ich bin mäßig ängstlich oder deprimiert
- Ich bin sehr ängstlich oder deprimiert
- Ich bin extrem ängstlich oder deprimiert

- Wir wollen herausfinden, wie gut oder schlecht Ihre Gesundheit HEUTE ist.
- Diese Skala ist mit Zahlen von 0 bis 100 versehen.
- 100 ist die beste Gesundheit, die Sie sich vorstellen können.
0 (Null) ist die schlechteste Gesundheit, die Sie sich vorstellen können.
- Bitte kreuzen Sie den Punkt auf der Skala an, der Ihre Gesundheit HEUTE am besten beschreibt.
- Jetzt tragen Sie bitte die Zahl, die Sie auf der Skala angekreuzt haben, in das Kästchen unten ein.

IHRE GESUNDHEIT HEUTE =



Anhang 3: Zahlenverbindungstest Typ A



Anhang 4: Nutritional Risk Screening



I. Medizinische Klinik und Poliklinik
Gastroenterologie, Hepatologie,
Infektiologie, Tropenmedizin

Patienten-ID

NUTRITIONAL RISK SCREENING nach Kondrup, (NRS 2003)

Erhebung des Ernährungszustands	DATUM:
- Ist der Patient 70 Jahre oder älter?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
- Wie ist Body Mass Index des Patienten? Größe: ___ cm Gewicht: ___ kg BMI: ___ kg/m ²	
- Hat der Patient in den vergangenen 3 Monaten Gewicht verloren?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
Ausgangsgewicht: ___ kg Gewichtsverlust: ___ kg %totaler Gewichtsverlust: ___ / ___ Wo weiter abnehmend <input type="checkbox"/> zunehmend <input type="checkbox"/> Gewicht stabil seit: _____	
- War die Nahrungszufuhr in den vergangenen Wochen vermindert?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
<input type="checkbox"/> 75-100% des Bedarfs <input type="checkbox"/> 50-75% des Bedarfs <input type="checkbox"/> 25-50% des Bedarfs <input type="checkbox"/> 0-25% des Bedarfs	
- Allgemeinzustand / Leistungsfähigkeit	
<input type="checkbox"/> gut <input type="checkbox"/> eingeschränkt <input type="checkbox"/> stark eingeschränkt / bettlägerig <input type="checkbox"/> Aszites	

Störung des Ernährungszustands	Punkte	Krankheitsschwere	Punkte
<input type="checkbox"/> MILD Gewichtsverlust > 5% / 3 Monate <u>oder</u> Nahrungszufuhr < 50-75% des Bedarfs in der vergangenen Woche	1	<input type="checkbox"/> MILD z. B. stabile chronische Erkrankung	1
<input type="checkbox"/> MÄSSIG Gewichtsverlust > 5% / 2 Monate <u>oder</u> BMI 18,5–20,5 und reduzierter AZ <u>oder</u> Nahrungszufuhr < 25-50% des Bedarfs in der vergangenen Woche	2	<input type="checkbox"/> MÄSSIG z.B. instabile chronische Erkrankung: (LZ Child A/B, COPD, Diabetes, Herzinsuffizienz, CED), latente Infektionen, maligne Erkrankungen, Nahrungskarenz 4 und mehr Tage, chirurgische Eingriffe wie Kolektomie, Anlage von Anastomosen	2
<input type="checkbox"/> SCHWER Gewichtsverlust > 5% / 1 Monat <u>oder</u> BMI <18,5 <u>und</u> reduzierter Allgemeinzustand <u>oder</u> Nahrungszufuhr < 0-25% des Bedarfs in der vergangenen Woche	3	<input type="checkbox"/> SCHWER z.B. schwere Infektionen, Sepsis, postoperative Niereninsuffizienz, schwere akute Pankreatitis, akuter Schub einer CED, LZ Child C, dekompensierte LZ , ausgedehnter Schlaganfall, Ileus, intensivpflichtiger Patient, Lebertransplantation, große Bauchchirurgische Eingriffe, z.B. Gastrektomie, Whipple-OP u.ä.	3

+ 1 Punkt für Alter ≥ 70 Jahre

Gesamtpunktzahl:

Mangelernährung liegt vor bei einer Gesamtpunktzahl von 3 oder mehr – Information Dr. Jagemann erforderlich!

Anhang 5:

Binäre logistische Regression bei Patienten mit einer Sarkopenie Einschätzung und einer HE, definiert als dauerhafte Rifaximineinnahme, mit der zusätzlichen Adjustierung um die Störgröße MELD-Score

Variable	Odds Ratio	Unteres 95% Wald-Konfidenzintervall	Oberes 95% Wald-Konfidenzintervall	p-Wert
Sarkopenie	0,56	0,14	2,21	0,548
Keine Sarkopenie	1			
TIPS	4,33	1,3	13,96	0,015
Kein TIPS	1			
MELD-Score	1,05	0,98	1,14	0,187

Anhang 6:

Tab. 23 Binäre logistische Regression bei der Einschätzung einer Frailty und hepatischen Enzephalopathie, definiert als dauerhafte Rifaximineinnahme, mit der zusätzlichen Adjustierung um die Störgröße MELD-Score

Variable	Odds Ratio	Unteres 95% Wald-Konfidenzintervall	Oberes 95% Wald-Konfidenzintervall	p-Werte
Frailty	2,89	0,68	12,23	0,149
Prefrailty	1,9	0,6	6,21	0,266
Fit	1			
TIPS	3,73	1,4	9,98	0,009
Kein TIPS	1			
MELD-Score	1,05	0,98	1,13	0,147

9 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. Martina Sterneck für die Überlassung dieses Themas, ihre konstruktiv-kritische Begleitung und die stetige Unterstützung bis zur Fertigstellung dieser Doktorarbeit.

Ich möchte mich auch bei Frau Dr. med. Karoline Horvatits für ihre wertvollen Ratschläge, ihre Hilfe während der Datenerhebung und ihre schnellen Korrekturen bedanken.

Herrn Dr. med. Darius Rüter bin ich dankbar für die systematische Einarbeitung in die Methodik der angewendeten Untersuchungsverfahren und für seine nützlichen Anregungen.

Auch bedanke ich mich bei Frau Maria Stark für ihre sehr hilfreiche statistische Beratung bei der Planung der Studie und bei der Auswertung der erhobenen Daten.

10 Lebenslauf

Lebenslauf aus datenschutzrechtlichen Gründen nicht enthalten

11 Eidesstattliche Versicherung

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

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

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

Unterschrift: 