

**Evaluation der Sarkopenie als Prädiktor der Mortalität
von Patient:innen mit Leberzirrhose bei frühzeitiger
Anlage eines transjugulären intrahepatischen
portosystemischen Shunts (early TIPS)**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Medizin (Dr. med.)

an der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von

Destina Gizem Aydemir

aus

Istanbul

2024

Betreuer der Dissertation: PD Dr. med. Lennart Well

Gutachter der Dissertation: PD Dr. med. Peter Hübener

Vorsitz der Prüfungskommission: PD Dr. med. Peter Hübener

Mitglied der Prüfungskommission: Prof. Dr. med. Till S. Clauditz

Mitglied der Prüfungskommission: Prof. Dr. med. Gerhard Adam

Datum der mündlichen Prüfung: 22.05.2025

Inhaltsverzeichnis

1. Arbeitshypothese und Fragestellung	5
2. Einleitung	7
2.1. Leberzirrhose	7
2.1.1. Epidemiologie und Pathophysiologie	7
2.1.2. Klassifikation	9
2.1.3. Diagnostik	10
2.1.4. Komplikationen der Leberzirrhose	12
2.1.5. Bildgebung	16
2.2. Mangelernährung und Sarkopenie bei Leberzirrhose	18
2.2.1. Definition und Pathophysiologie	18
2.2.2. Diagnostik der Sarkopenie	20
2.3. Der transjuguläre intrahepatische portosystemische Shunt (TIPS)	21
2.3.1. Beschreibung und Ziel	21
2.3.2. Prinzip und Folgen	21
2.3.3. Geschichte des TIPS	22
2.3.4. Stentverschluss	23
2.3.5. Indikation	23
2.3.6. Kontraindikationen	23
2.3.7. Komplikationen	24
2.3.8. Stentdurchmesser	25
2.3.9. Prognostische Scores	25
2.4. Early TIPS	26
3. Zielsetzung	28
4. Material und Methoden	29
4.1. Studienkollektiv	29
4.2. Ein- und Ausschlusskriterien	29
4.3. Demographische und laborchemische Daten	30
4.4. Computertomographie	30
4.5. Klassifikation der Sarkopenie	33
4.6. Statistik	34
	3

5. Ergebnisse	35
5.1. Baseline-Charakteristika der Studienpopulation	35
5.1.1. Alter, Geschlecht, BMI, Aszites	35
5.1.2. Epidemiologie der Leberzirrhose	35
5.1.3. Gesamtüberleben	35
5.2. Sarkopenie	36
5.2.1. Evaluation und Prävalenz der Sarkopenie	36
5.2.2. Sarkopenie bei MELD- und Child-Pugh-Score	36
5.2.3. Sarkopenie und BMI	37
5.2.4. Sarkopenie und Aszites	37
5.2.5. Sarkopenie und Laborwerte	38
6. Diskussion	44
7. Zusammenfassung	50
8. Summary	51
9. Abkürzungsverzeichnis	52
10. Abbildungsverzeichnis	54
11. Tabellenverzeichnis	55
12. Literaturverzeichnis	56
13. Eidesstattliche Versicherung	70
14. Danksagung	71

1. Arbeitshypothese und Fragestellung

Die Leberzirrhose ist das Endstadium von vielen chronischen Lebererkrankungen und weltweit eine der führenden Todesursachen. Übermäßiger Alkoholkonsum und virale Hepatitiden sind die häufigsten Ursachen einer Leberzirrhose. Bei der Leberzirrhose kommt es zu einem diffusen Umbauprozess des Leberparenchyms, der durch fibrotische Veränderungen des Parenchyms, sowie die Bildung von Regeneratknoten gekennzeichnet ist. Häufig wird die Diagnose einer Leberzirrhose erst im Rahmen einer klinischen Dekompensation gestellt, welche durch die manifesten klinischen Folgen der portalen Hypertension, wie Aszites, gastroösophageale Varizenblutung oder hepatische Enzephalopathie, auftreten kann.

Patient:innen mit Leberzirrhose leiden häufig unter Mangelernährung. Die hiermit einhergehende Reduktion der Muskelmasse wird als Sarkopenie bezeichnet. Das Vorliegen einer Sarkopenie ist ein Prädiktor für eine erhöhte Morbidität und Mortalität in diesen Patient:innen. Eine objektive Evaluation der Muskelmasse und das potenzielle Vorliegen einer Sarkopenie ist mittels Schnittbild diagnostik, i.e. mittels Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) möglich. Die am häufigsten verwendeten Methoden zur Bestimmung der Muskelmasse mittels Schnittbildgebung sind der Skelettmuskelindex (Skeletal Muscle Index, SMI), bei dem das Muskelvolumen auf Niveau des dritten Lendenwirbelkörpers vermessen wird, sowie die Dicke des Psoasmuskels (Psoas Muscle Thickness, PMT).

Ein Verfahren, welches nachweislich eine Reduktion der Mortalität von Patient:innen mit Leberzirrhose bedingt, ist die Anlage eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts (TIPS). Hierbei wird über einen transjugulären Gefäßzugang durch Implantation eines Stentgrafts in das Leberparenchym ein Shunt zwischen der Pfortader und den ableitenden Lebervenen geschaffen, um den durch zirrhotischen Umbau der Leber erhöhten portalen Blutdruck zu senken.

Eine Komplikation der Leberzirrhose ist die Blutung aus paraösophagealen Varizen, welche sich im Rahmen der portalen Hypertension ausbilden können. Der frühzeitige Einsatz eines TIPS (early TIPS) innerhalb von 72 Stunden nach einer Blutung aus o.g. Varizen, insbesondere bei Hochrisikopatient:innen mit fortgeschrittener Leberzirrhose (Child B oder C) oder aktiver, endoskopisch trotz vasoaktiver Therapie nicht suffizient stillbarer Blutung, ist ein therapeutisches Konzept, welches das Überleben dieser Patient:innen signifikant verbessern kann.

In Vorarbeiten konnte gezeigt werden, dass Sarkopenie ein wichtiger Prädiktor von Mortalität ist. Diese Beobachtung konnte auch in Patient:innen mit Leberzirrhose nach TIPS-Anlage bestätigt werden.

Eine Studie, die den Grad der Sarkopenie in Patient:innen mit early TIPS evaluiert und einen Einfluss der Sarkopenie auf die Mortalität dieser Patientengruppe untersucht, steht aus. Eine solche systematische, retrospektive Analyse soll anhand der in der Klinik und Poliklinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie und Nuklearmedizin mittels early TIPS versorgten Patient:innen erfolgen.

Die primäre Hypothese dieser Arbeit ist, dass Sarkopenie in Patient:innen mit early TIPS ein Prädiktor für Mortalität ist.

Im Detail sollen folgende Fragestellungen untersucht werden:

- Wie hoch ist die Prävalenz der Sarkopenie in Patient:innen, die bei Leberzirrhose einen early-TIPS erhalten?
- Wie hoch ist die Mortalität dieser Patient:innen?
- Besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen Sarkopenie und Mortalität in Patient:innen, die mittels early TIPS behandelt wurden?
- Welche der folgenden Variablen zeigen einen Einfluss auf die Mortalität dieser Patient:innen (Alter, Geschlecht, Schweregrad der Zirrhose, MELD-Score, BMI, Muskelmasse, Muskelverfettung und Schweregrad des Aszites)?

2. Einleitung

2.1. Leberzirrhose

2.1.1. Epidemiologie und Pathophysiologie

Leberzirrhose ist das Endstadium der meisten chronischen Lebererkrankungen und führt jährlich zu etwa 1,3 Millionen Todesfällen weltweit und zu etwa 170 000 Todesfällen in Europa (Tsochatzis, Bosch, and Burroughs 2014). Die wichtigsten Ursachen der Leberzirrhose in den Industrieländern sind Alkoholkonsum, nichtalkoholische Fettlebererkrankung, sowie virale Hepatitis-B (HBV) und -C (HCV) (Tsochatzis, Bosch, and Burroughs 2014; Huang et al. 2023). Seltener Ursachen einer Leberzirrhose sind autoimmune Erkrankungen (5%) wie autoimmune Hepatitis (AI), primäre sklerosierende Cholangitis (PSC), primäre biliäre Zirrhose (PBC) und genetische Erkrankungen (< 5%) wie Hämochromatose, Morbus Wilson und Alpha1-Antitrypsinmangel (Gee et al. 2019). Die häufigste Ursache einer Leberzirrhose in Deutschland war laut einer multizentrischen Studie, in der alle Krankenhauseinweisungen in Deutschland von 2005 bis 2018 analysiert wurden, der Alkoholkonsum mit 52% der Zirrhosefälle (Gu et al. 2022). Die nichtalkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD), sowie die nichtalkoholische Steatohepatitis (NASH) als Ursachen einer Leberzirrhose zeigten in dieser Studie über den Beobachtungszeitraum eine steigende Inzidenz, verursachten jedoch nur 3% bzw. 1% der gesamten Zirrhosefälle (Sadaf G Sepanlou 2020). Die Prävalenz der durch virale Hepatitiden bedingten Leberzirrhosen ist durch Impfungen sowie antivirale Therapien gesunken (Spearman et al. 2019; Schweitzer et al. 2015). In Deutschland zeigten die Krankenhausaufnahmen von Patient:innen mit HBV- oder HCV-bedingter Leberzirrhose eine fallende Tendenz zwischen 2005 und 2018 von 2,5% auf 1,6% bzw. von 6,9% auf 2,7% (Gu et al. 2022).

Pathophysiologisch kommt es im Rahmen der chronischen Lebererkrankungen zu wiederholten Parenchymschäden, die im Verlauf fibrotische Veränderungen des Leberparenchyms bedingen und als Folge dessen zur Ausbildung einer Leberzirrhose führen können (Pinzani, Rosselli, and Zuckermann 2011). Dieser Prozess führt zu hepatischer endothelialer Dysfunktion sowie mikrovaskulären Veränderungen, welche durch hypoxische Parenchymschäden als Folge des sinusoidalen Remodeling entstehen und durch eine erhöhte Freisetzung von endothelialen Wachstumsfaktoren (wie der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor [VEGF]) sowohl die Bildung von Shunts zwischen prä- und postsinusoidalen Gefäßen, als auch die Bildung neuer Gefäße (Angiogenese) fördern (Sherman, Pappas, and Fisher 1990; Yoshiji et al. 2003). Die hierdurch entstehenden Shunts und neoangiogenen

Gefäße können keine adäquate Vasodilatation gewährleisten, was eine Druckerhöhung im portalvenösen System zu Folge hat (Yang and Lin 2015).

Diese Druckerhöhung führt zu einer Volumenvermehrung im Splanchnikus Stromgebiet, welche eine Reduktion des arteriellen Blutvolumens bedingt (Bernardi et al. 2015). Die hierdurch entstandene effektive arterielle Hypovolämie stimuliert die Produktion von Vasokonstriktoren und aktiviert das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS), was wiederum eine Wasser- und Natriumretention begünstigt und durch die Steigerung des Herzzeitvolumens die portale Hypertension verstärkt (García-Pagán, Gracia-Sancho, and Bosch 2012; Bernardi et al. 2015). Die portale Hypertension ist der wichtigste Risikofaktor für das Auftreten von Dekompensationsereignissen wie Aszites, gastroösophagealer Varizenblutung und hepatischer Enzephalopathie (HE), die mit deutlich erhöhter Morbidität- und Mortalität einhergehen (Simonetto, Liu, and Kamath 2019).

Die Mortalität der Patient:innen mit Leberzirrhose ist, trotz ihrer im Verlauf der letzten Jahre sinkenden Inzidenz, weiterhin ein relevantes Problem im Gesundheitssystem: Laut einer Studie von Gu et al., in der über 248 Millionen Krankenhauseinweisungen zwischen 2005 und 2018 erfasst wurden, stellt die Leberzirrhose einen signifikanten, unabhängigen Risikofaktor für die Sterblichkeit von Patient:innen im stationären Aufenthalt dar (Gu et al. 2022). Auch unter allen chronischen Erkrankungen, die in diesem Zeitraum für die meisten Krankenhauseinweisungen in Deutschland verantwortlich waren, war die Leberzirrhose (0,94% aller Einweisungen, n = 2.302.171; 54,8% als Komorbidität, n = 1.262.417) sowohl als Komorbidität (11,4% verstorben, n = 128.943) als auch als Hauptdiagnose (9,1% verstorben, n = 106.094) mit der höchsten Mortalität von Patient:innen assoziiert (insgesamt 10,2% verstorben, n = 235.037; Odds Ratio [OR]: 6,20; 95% Konfidenzintervall [KI]: 6,13-6,27) (Gu et al. 2022). In einer retrospektiven Studie zeigten Lovett et al. ebenfalls eine starke Assoziation zwischen Krankenhauseinweisungen von Patient:innen mit einer dekompensierten chronischen Lebererkrankung (chronic liver disease, CLD) und einer erhöhten 1-Jahr-Mortalitätsrate (40,8%). Unter Berücksichtigung von Alter und Geschlecht betroffener Patient:innen fanden Gu et al. die höchste Anzahl an Krankenhauseinweisungen in der Gruppe männlicher Patienten im Alter von 60 bis 69 Jahren (261.799 mit kompensierter und 184.399 mit dekompensierter Zirrhose), gefolgt von der Gruppe von männlichen Patienten im Alter von 50 bis 59 Jahren (218.519 mit kompensierter und 157.914 mit dekompensierter Zirrhose). Diese beiden Gruppen zusammen machten 34,4% Krankenhauseinweisungen mit kompensierter Leberzirrhose bzw. 54,2% mit dekompensierter Leberzirrhose aus. Auch die Krankenhauskosten für Patient:innen mit Leberzirrhose stiegen von 2008

bis 2014 um 30,2% auf 7,37 Milliarden Dollar, vor allem durch vermehrte Einweisungen und kostentreibende Komplikationen, wie mechanische Beatmung und Infektionen (Gu et al. 2022; Desai et al. 2019).

2.1.2. Klassifikation

Die Klassifikation von chronischen Lebererkrankungen kann anhand von verschiedenen klinischen und laborchemischen Parametern erfolgen.

Die am häufigsten verwendeten klinischen Scores zur Einschätzung der Mortalität der Leberzirrhose sind der Child-Turcotte-Pugh Score und der MELD Score (Jamil et al. 2022). Ursprünglich wurde der Child-Turcotte-Pugh Score 1964 entwickelt, um Patient:innen mit Leberzirrhose zu identifizieren, welche von einer elektiven Dekompression der Pfortader profitieren würden (Tsois and Marlar 2023). Der Child-Turcotte-Pugh Score wird anhand von zwei subjektiven (Aszites und HE) sowie drei objektiven Parametern (INR, Gesamtbilirubin und Serumalbumin) ermittelt (Pugh et al. 1973). Alle Parameter werden mit Punktzahlen von 1 (nicht pathologisch) bis 3 (hochgradig pathologisch) graduiert. Durch die Gesamtpunktzahl errechnet sich der Child-Turcotte-Pugh-Score, welcher 5 bis 15 Punkte erreichen kann. Anhand dieser Punktzahl werden drei Stadien unterteilt (Pugh et al. 1973). Der Child-Pugh-Score ist im klinischen Alltag ein wichtiger Prognosewert und wird insbesondere für die Evaluation der 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit verwendet (Infante-Rivard, Esnaola, and Villeneuve 1987). Child A Stadium (5-6 Punkte) beschreibt eine kompensierte Leberzirrhose, welche mit einer 1-Jahres-Überlebensrate von etwa 100% assoziiert ist, während diese im Stadium Child B (7-11 Punkte) etwa 82-80% und im Stadium Child C (12 Punkte) etwa 38-40% beträgt (Sauerbruch et al. 1985).

Der „Model for End-stage Liver Disease Score“ (MELD-Score) ist eine mathematische Formel, die anhand von Serumkreatinin, Gesamtbilirubin sowie INR (International Normalized Ratio) berechnet wird und zur Vorhersage der Mortalität bei Patient:innen mit Leberzirrhose eingesetzt werden kann (Kamath et al. 2001). Der MELD-Score besteht ausschließlich aus objektiven Variablen und wurde ursprünglich zur Prädiktion des 3-Monatsüberleben nach TIPS entwickelt (Malinchoc et al. 2000). Er korreliert negativ mit dem 3-Monatsüberleben von Patient:innen mit Leberzirrhose (Kamath et al. 2001). In einer retrospektiven Arbeit zeigten Salerno et al. die Überlegenheit des MELD-Scores (Trennschärfe 0,84, 95%-KI: 0,74-0,94) gegenüber dem Child-Pugh-Score (Trennschärfe 0,70, 95%-KI: 0,58-0,84) bei der Vorhersage des 3-Monatsüberleben (Salerno et al. 2002). Der MELD-Score korreliert

ebenfalls mit dem 6- und 12-Monatsüberleben (Trennschärfe 6-Monatsüberleben: 0,81, 95%-KI: 0,70-0,91; Trennschärfe 12-Monatsüberleben; 0,71, 95%-KI: 0,58-0,84). Diese Korrelation zeigt jedoch keinen signifikanten Unterschied im Vergleich zur Korrelation des Child-Pugh-Scores (Trennschärfe 6-Monatsüberleben: 0,69, 95%-KI: 0,56-0,83, $p = 0,07$; Trennschärfe 12-Monatsüberleben: 0,66, 95%-KI: 0,54-0,78, $p = 0,41$).

2.1.3. Diagnostik

Die Diagnose der Leberzirrhose erfolgt anhand von histologischen, morphologischen, laborchemischen und klinischen Parametern.

Histologisch bezeichnet die Leberzirrhose das Endstadium einer Leberfibrose und stellt das gemeinsame histopathologische Endstadium verschiedener Ursachen einer chronischen Lebererkrankung dar (Garcia-Tsao et al. 2010). Sie ist als Reaktion des Leberparenchyms auf eine chronische Schädigung durch Ausbildung einer diffusen Gewebefibrose und die Umwandlung der normalen Leberarchitektur in pathologische Regeneratknoten charakterisiert, die von fibrösen Bändern umgeben sind (Kisseleva and Brenner 2021; Anthony PP 1978). Fibrose beschreibt den Ersatz von geschädigtem Lebergewebe durch eine kollagene Narbe (Detlef Schuppan 2008). Der fibrotische Parenchymbau schreitet in Abhängigkeit der Ursache der Lebererkrankung sowie von Umweltfaktoren unterschiedlich schnell voran (Sheila Sherlock 2002). Als Leberzirrhose wird schließlich ein fortgeschrittenes Stadium einer Fibrose bezeichnet, die mit Verzerrung des hepatischen Gefäßsystems einhergeht (Detlef Schuppan 2008). Diffuse Fibrose, vaskuläre Shunts zwischen afferenten (Pfortader und Leberarterie) und efferenten (Lebervene) Gefäßen der Leber, Regeneratknoten, sowie eine veränderte lobuläre Parenchymarchitektur gehören zu den wichtigsten histologischen Merkmalen der Zirrhose (Schiff 2007).

Morphologisch kann zwischen der makronodulären, mikronodulären und gemischten Leberzirrhose unterschieden werden (Aishima et al. 2006). Ein mikronoduläres Muster tritt häufig nach chronischen, langsam fortschreitenden Erkrankungen auf, hierzu zählen die alkoholische Steatohepatitis, biliäre Obstruktion, Hämochromatose oder eine chronische venöse Abflussbehinderung (Anthony PP 1978). Die Leber zeigt sich bei mikronodulärer Zirrhose durch multiple intrahepatische Noduli kleiner als 3 mm homogen durchsetzt (Anthony PP 1978). Das makronoduläre Muster geht mit intrahepatischen Noduli einher, die zum Teil größer als 3 mm im Durchmesser sind und in der Größe stark voneinander

variieren können (Anthony PP 1978). Leberzirrhosen im Rahmen von HBV, HCV, Alpha-1-Antitrypsinmangel und PBC weisen typischerweise ein makronoduläres Muster auf (Wanless 2004).

Die laborchemische Diagnostik der Leberzirrhose erfolgt unter Bestimmung verschiedener Parameter. Dazu gehören die Alanin- und Aspartat-Aminotransferasen (ALAT und ASAT), die im Falle einer pathologischen Erhöhung auf eine Hepatozytenschädigung hinweisen können, sowie die alkalische Phosphatase (AP) und Gamma-Glutamyltransferase (GGT), die bei einer Galleabflussstörung erhöht sind (Gupta and Walker 2021). Die Syntheseleistung der Leber wird laborchemisch insbesondere durch das Serumalbumin evaluiert, dessen Konzentration sowie Produktionsrate im Rahmen einer Leberzirrhose drastisch reduziert wird (Grüngreiff et al. 2021; Bernardi et al. 1993). Das Gesamtbilirubin und die Prothrombinzeit sind weitere wichtige biochemische Parameter, die für die Berechnung des Child-Turcotte-Pugh Scores verwendet werden und somit in der Stadieneinteilung der Leberzirrhose eine wichtige Rolle spielen (Albers et al. 1989).

Klinische Veränderungen im Rahmen einer Leberzirrhose werden zunehmend zur Bestimmung des Krankheitsgrades herangezogen (D'Amico, Garcia-Tsao, and Pagliaro 2006). Es wird zunächst zwischen einer kompensierten und einer dekompenzierten Leberzirrhose unterschieden: Die kompensierte Leberzirrhose beschreibt den asymptomatischen Krankheitsverlauf und ist mit erhaltener Lebensqualität und einem medianen Überleben von über 12 Jahren assoziiert, wohingegen die dekompenzierte Leberzirrhose, die durch die Entwicklung von Aszites, Ikterus, gastroösophagealer Varizenblutung oder HE charakterisiert wird (Ginés et al. 1987), mit einem deutlich reduzierten medianen Überleben von 2-4 Jahren assoziiert ist (Planas et al. 2006; D'Amico, Garcia-Tsao, and Pagliaro 2006).

D'Amico et al. identifizierten fünf klinische Stadien einer Leberzirrhose, die unterschiedliche klinische Merkmale aufweisen und sich prognostisch signifikant voneinander unterscheiden: Stadium I und II weisen auf eine klinisch kompensierte Leberzirrhose hin, während Stadium III, IV und V einer dekompenzierten Leberzirrhose entsprechen. (D'Amico, Garcia-Tsao, and Pagliaro 2006; D'Amico et al. 2018). Eine kompensierte Leberzirrhose ohne Nachweis von gastroösophagealen Varizen beschreibt das Stadium I und ist mit niedrigen Dekompensations- und Mortalitätsraten assoziiert (D'Amico, Garcia-Tsao, and Pagliaro 2006). Eine kompensierte Leberzirrhose erreicht durch die Entwicklung von gastroösophagealen Varizen bei klinisch signifikanter portaler Hypertension das Stadium II, welches ein höheres Risiko für eine akute Varizenblutung und Dekompensation aufweist (D'Amico et al. 2018).

Auch die kumulative Gesamtmortalität der Stadium II Leberzirrhose (45%, 95%-KI: 28-66%) zeigte sich in einer prospektiven Studie von Gomez et al. signifikant höher als die Mortalitätsrate des Stadiums I der Leberzirrhose (15%, 95%-KI: 10-21%) mit einem knapp dreifachen Anstieg des geschätzten Risikos für die Gesamtmortalität im Stadium II gegenüber Stadium I (Gomez et al. 2013).

Die dekompensierte Leberzirrhose mit einer akuten gastroösophagealen Varizenblutung entspricht dem Stadium III, während das Stadium IV durch die dekompensierte Leberzirrhose mit einem anderen Dekompensationsereignis als der gastroösophagealen Varizenblutung gekennzeichnet wird (D'Amico et al. 2018). Das Risiko weiterer Dekompensationsereignisse beträgt etwa 18-20% für Stadium III und 25% für Stadium IV. Hiermit einher geht eine Risikosteigerung für die Morbidität und Mortalität im Rahmen einer fortschreitenden Dekompensation (Jepsen et al. 2010).

2.1.4. Komplikationen der Leberzirrhose

2.1.4.1. Portale Hypertension

Die portale Hypertension ist die erste und wichtigste Folge einer Leberzirrhose. Sie ist für die meisten klinischen Komplikationen verantwortlich und geht mit einer verkürzten Überlebenszeit einher (Pinzani, Rosselli, and Zuckermann 2011). Der erhöhte intrahepatische Widerstand, der durch den fibrotischen Parenchymbau und die endotheliale Dysfunktion verursacht wird, begünstigt die Bildung von Gefäßshunts zwischen afferenten und efferenten Lebergefäßen und führt zu einer intrahepatischen Vasokonstriktion (Iwakiri and Groszmann 2007). In Kombination mit der erhöhten arteriellen sowie portalvenösen Durchblutung der Leber führt diese Konstellation zu einer portalen Hypertension (D'Amico, Garcia-Tsao, and Pagliaro 2006).

Der Gradient zwischen Lebervenenenddruck und Lebervenenverschlussdruck, der hepatisch venöse Druckgradient (hepatic venous pressure gradient, HVPG), ist der Goldstandard in der Abschätzung des portalen Hypertonus (Piecha and Wiegard 2019). Der physiologische Pfortaderdruck bei nüchternen Personen in Ruhe und in Rückenlage liegt zwischen 7 und 12 mmHg mit einem HVPG unter 6 mmHg (D Lebrec 1997; Garcia-Tsao et al. 1985).

Der portale Hypertonus, definiert durch einen HVPG von > 6 mmHg, ist der Hauptmechanismus bei der Entstehung einer Dekompensation (Simonetto, Liu, and Kamath 2019). Zwar liegt definitionsgemäß ab einem HVPG von > 6 mmHg eine portale Hypertension vor, allerdings kommt es in Patient:innen mit einem HVPG < 10 mmHg in 90% zu keiner klinischen Dekompensation (Ripoll et al. 2007). Nicht nur die

Überschreitung des HVPG > 10 mmHg stellt ein Risiko für eine klinische Dekompensation dar, sondern jeder zusätzliche Anstieg der HVPG um 1 mmHg erhöht das Dekompensationsrisiko um etwa 11% (Ripoll et al. 2007).

2.1.4.2. Aszites:

Aszites bezeichnet eine pathologische Ansammlung intraperitonealer Flüssigkeit und ist mit ca. 35% das häufigste Dekompensationsereignis einer kompensierten Leberzirrhose (Redvanly et al. 1995; D'Amico et al. 2014).

Die durch den erhöhten intrahepatischen Gefäßwiderstand bedingte Aktivierung des RAAS und die hierdurch vermittelte Natriumretention führt zu vermehrter Flüssigkeitsretention und trägt somit zur Entwicklung von Ödemen und Aszites im Rahmen der Leberzirrhose bei (Cárdenas and Arroyo 2003). Natriumrestriktion sowie eine diuretische Therapie gehören zu den wichtigsten Maßnahmen in der Behandlung von Aszites. In etwa 5-10% der Fälle ist der auftretende Aszites diätetisch und medikamentös nicht suffizient behandelbar, einem therapierefraktären Aszites entsprechend (Adebayo, Neong, and Wong 2019).

Therapierefraktärer Aszites ist definiert als Aszites, der sich trotz Natriumrestriktion und diuretischer Behandlung nicht zurückbildet oder innerhalb von 4 Wochen nach einer therapeutischen Aszitespunktion erneut auftritt (Aithal et al. 2021; Siqueira, Kelly, and Saab 2009; Arroyo et al. 1996). Etwa 5% aller Patient:innen mit Leberzirrhose und Aszites entwickeln therapierefraktären Aszites (Bernardi et al. 1993). Therapierefraktärer Aszites erhöht das Risiko für weitere Komplikationen einer Leberzirrhose, wie z.B. die hepatische Enzephalopathie (HE) (Zhao et al. 2018).

Der Schweregrad des Aszites erfolgt anhand der Einteilung des International Ascites Club (Moore et al. 2003). Definitionsgemäß handelt es sich bei Grad I Aszites um einen leichten Aszites, der sich lediglich durch bildgebende Verfahren feststellen lässt, während es bei Grad II Aszites durch moderate Mengen Aszites zu einer moderaten, symmetrischen Distension des Abdomens kommt. Hochgradiger Aszites, der sich durch eine deutliche Distension des Abdomens auszeichnet, wird als Grad III Aszites eingestuft (Moore et al. 2003).

2.1.4.3. Spontane bakterielle Peritonitis

Die spontane bakterielle Peritonitis (SBP), eine bakterielle Infektion des Aszites ohne identifizierbare Infektquelle, ist eine weitere Folgeerscheinung von Aszites, die bei etwa 1,5-3,5% aller ambulanten und 10% der stationären Patient:innen mit Leberzirrhose vorkommt (Angeli 2018). Die SBP wird mittels diagnostischer Aszitespunktion diagnostiziert, die leitliniengemäß zum Ausschluss einer SBP bei Krankenhausaufnahme aller Patient:innen mit Leberzirrhose und Aszites erfolgen sollte (Angeli 2018). Die SBP ist mit einer Mortalitätsrate von 20% assoziiert (Guadalupe Garcia-Tsao 2010).

2.1.4.4. Gastroösophageale Varizenbildung und Varizenblutung:

Gastroösophageale Varizen sind subepitheliale oder submuköse Venen, die bei erhöhtem Pfortaderdruck dilatiert zur Darstellung kommen und in das Lumen von Ösophagus bzw. Magen ragen (Riemann 2008). Varizen sind portosystemische Kollateralgefäße, die als Folge eines erhöhten Pfortaderdrucks entstehen. Diese zeigen eine hohe Inzidenz in Patient:innen mit Leberzirrhose und werden bei etwa 50% aller Betroffenen bei Erstdiagnose der Leberzirrhose festgestellt (Robertson and Hayes 2018; Garcia-Tsao 2001) (D'Amico G 1997). Jährlich entwickeln etwa 5-10% der Patient:innen mit Leberzirrhose gastroösophageale Varizen, welche innerhalb von einem Jahr etwa 5-30% Größenzunahme aufweisen können (Merli et al. 2003). Ungefähr 30% aller Patient:innen mit kompensierter Leberzirrhose sowie etwa 85% der Patient:innen mit dekomensierter Leberzirrhose entwickeln ösophageale Varizen (Song and Kim 2019).

Die akute gastroösophageale Varizenblutung (AVB) ist eine schwere Komplikation der portalen Hypertension und eine der führenden Todesursachen bei Patient:innen mit Leberzirrhose (Juan Carlos García-Pagán and Juan G. Abraldes 2010). Das durchschnittliche Risiko für eine erste Varizenblutung innerhalb eines Jahres nach Diagnose der gastroösophagealen Varizen beträgt etwa 12% (Robertson and Hayes 2018). Das Blutungsrisiko ist abhängig von Funktionseinschränkungen der Leber, der Größe der Varizen, Vorhandensein von roten Striemen (longitudinale rote Streifen, die sogenannten "red wale marks") oder kirschroten Flecken (rote, umschriebene, flache Flecken, die sogenannten „red spots“ oder „red signs“) an Varizen, die bei endoskopischen Untersuchungen auf eine ausgedünnte und somit rupturgefährdete Varizenwand hinweisen (Kleber et al. 1991; Merkel et al. 1992).

Die Therapie der AVB besteht aus einer Kombination vasoaktiver Medikamente, prophylaktischer Antibiotikagabe sowie endoskopischer Intervention (de Franchis 2005; Garcia-Tsao et al. 2007). In 10-20% der Patient:innen kommt es trotz dieser kombinierten Behandlung zu einem Therapieversagen

und der Notwendigkeit weiterer Versorgung (Lv et al. 2019). Im Falle eines Therapieversagens kann die Anlage eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts dabei helfen, den Pfortaderdruck zu senken, wodurch eine Hämostase erreicht werden kann (Azoulay D 2001).

2.1.4.5. Hepatische Enzephalopathie

Die hepatische Enzephalopathie (HE) ist definiert als eine Funktionsstörung des zentralen Nervensystems, die durch eine Leberinsuffizienz oder portosystemische Shunts verursacht wird und sich in Form von neurologischen oder psychiatrischen Anomalien, die von subklinischen Veränderungen bis zum Koma reichen können, äußert (Vilstrup et al. 2014).

Die Klassifikation der HE erfolgt hauptsächlich nach den sog. West Haven Kriterien (WHC) und nach der Internationalen Gesellschaft der hepatischen Enzephalopathie und Stickstoffmetabolismus (International Society of Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism, ISHEN) (Bajaj et al. 2011).

Nach den WHC wird die HE in 5 Stadien unterteilt: Die minimale HE ist die früheste und mildeste Form der HE und beinhaltet subklinische Veränderungen, die lediglich durch psychometrische oder neuropsychologische Tests ermittelt werden können (Amodio et al. 2004). Stadium I zeichnet sich durch Stimmungsschwankungen, Konzentrationsschwäche, Schlafstörungen sowie Schwierigkeiten in der Bearbeitung einfacher Rechenaufgaben aus, während das Stadium II sich hauptsächlich durch beginnende Somnolenz, diskrete Desorientierung bezüglich Zeit und Ort sowie inadäquates Benehmen bemerkbar macht (Hilgard and Gerken 2004). Im Stadium III kommt es zu einer Somnolenz bis zum Semistupor bei noch erhaltener Reaktion auf Stimuli, Verwirrtheit sowie starker Desorientierung bezüglich Zeit und Ort (Hilgard and Gerken 2004). Stadium IV bezeichnet den schwersten Verlauf einer HE und geht mit einem Coma hepaticum, einer Bewusstlosigkeit als Folge der Lebererkrankung, einher (Hilgard and Gerken 2004).

Die ISHEN-Klassifikation unterscheidet zwischen einer subklinischen (latenten) und klinisch manifesten (overten) HE (Bajaj et al. 2011). Die latente HE beinhaltet die minimale, WHC Stadium I HE und ist mit einer reduzierten Lebensqualität sowie mit Stürzen und dem Risiko von Verkehrsunfällen assoziiert (Sanyal et al. 2011; Greinert, Ripoll, and Zipprich 2018; Román et al. 2011; Bajaj et al. 2009). Zudem erhöht das Vorhandensein einer latenten HE das Risiko für das Fortschreiten der HE in eine overte HE (Romero-Gómez et al. 2001), die mit hoher Sterblichkeit assoziiert ist.

2.1.4.6. Hepatozelluläres Karzinom

Die Leberzirrhose, unabhängig von ihrer Ursache, gilt als eine Präkanzerose (Maier 1998). Etwa 80% aller Patient:innen mit Leberzirrhose entwickeln im fortgeschrittenen Krankheitsstadium ein HCC und sowohl die Inzidenz als auch die Mortalität des hepatozellulären Karzinoms (HCC) zeigten sich in einer retrospektiven Studie zwischen 2002 (626.000 neue HCC-Fälle, 598.000 Todesfälle wegen HCC) und 2008 (748.000 neue HCC-Fälle, 696.000 Todesfälle wegen HCC) zunehmend (Yang and Roberts 2010). Die Ätiologie des HCC weist geschlechtsspezifische Unterschiede auf: Die häufigsten Ursachen der zugrundeliegenden Leberzirrhose bei Männern sind die Hepatitis B und Alkoholkonsum, während bei Frauen gehäufte Ursachen eine nicht-alkoholische Steatohepatitis oder eine Hepatitis C sind. Insgesamt ist die nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH) die am schnellsten wachsende Ursache eines HCC (Liu et al. 2022).

2.1.5. Bildgebung

Bildgebende Verfahren helfen im Falle einer kompensierten Leberzirrhose, das Ausmaß der morphologischen Veränderungen des Leberparenchyms zu bestimmen. Eine knotige Leberkontur, die Atrophie des rechten Leberlappens und Hypertrophie des linken Leberlappens sowie des Lobus caudatus, Verbreiterung der hepatischen Fissuren und der Porta hepatis sowie die Ausbildung von Regeneratknoten zählen zu den typischen architekturellen Veränderungen im Rahmen einer Leberzirrhose (Yeom et al. 2015).

Der Ultraschall ist eine kostengünstige diagnostische Methode und wird häufig als Erstuntersuchung bei Patient:innen mit Verdacht auf eine Lebererkrankung und zur nicht-invasiven Diagnose einer Leberfibrose eingesetzt. Die Abrundung der Leberkanten sowie irreguläre oder noduläre Leberoberfläche sind die meist spezifischen Zeichen einer Leberzirrhose im Ultraschall (Huber et al. 2015). Eine knotige Leberoberfläche, wenn sie mit einer reduzierten Pfortaderflussgeschwindigkeit einhergeht, zählt als ein sensitives Zeichen einer Leberzirrhose im Ultraschall (Di Lelio A 1989; Gaiani S 1997). Die sonographische Elastographie ist eine ultraschallbasierte Untersuchungstechnik, die eine quantitative Evaluation der Lebersteifigkeit ermöglicht und eine wichtige Alternative zur invasiven Leberbiopsie darstellt (Berzigotti A. 2021). Diese Methode ist jedoch stark von der Erfahrung des Untersuchers abhängig und bei höherem Körperfettanteil oder Aszites nur bedingt anwendbar (Huber et al. 2015).

Die Schnittbildgebung ist in der Diagnostik sowie der Verlaufskontrolle von chronischen Lebererkrankungen von großer Bedeutung: So können nicht nur die Leberzirrhose, sondern auch ihre potenziellen Komplikationen wie Aszites, Varizen und HCC erkannt und beurteilt werden (Rofsky and Fleishaker 1995). Gastroösophageale Varizen, Aszites, Splenomegalie, fettige Infiltration des Omentums und ödematöse Wandverdickungen des Gastrointestinaltraktes auf dem Boden venöser Kongestion können sekundär im Zusammenhang mit der portalen Hypertension auftreten und sind wichtige extrahepatische Manifestationen einer Leberzirrhose (Yeom et al. 2015), die anhand der Schnittbildgebung des Abdomens ebenfalls darstellbar sind.

Die Computertomographie (CT) ist ein sensitives diagnostisches Verfahren für die Beurteilung von morphologischen Leberparenchymveränderungen: Hypotrophie des linken medialen Leberlappens sowie des rechten Leberlappens, zeitgleiche Hypertrophie des Lobus caudatus und des lateralen linken Leberlappens können bereits in nativer Untersuchungstechnik abgegrenzt werden (Harbin 1980). Mittels multiphasischer Untersuchungstechnik nach Kontrastmittelgabe können die Komplikationen einer Leberzirrhose wie Pfortaderthrombose und HCC genauer evaluiert werden (Sangster et al. 2013). Auch das Vorhandensein bzw. die Ursache von Aszites kann anhand von CT-Untersuchungen adäquat beurteilt werden (Zafar et al. 2021). Zwar erlauben CT und Ultraschall eine Aussage zur Steatosis zu treffen, aber eine zuverlässige Fettquantifizierung erfolgt lediglich anhand der Magnetresonanztomographie (MRT) (Kukuk, Sprinkart, and Träber 2017).

Die MRT ermöglicht es ebenfalls, die intra- und extrahepatischen Veränderungen im Rahmen einer Leberzirrhose darzustellen: Neben den morphologischen Veränderungen der Leber selbst lassen sich auch sekundäre Veränderungen wie Splenomegalie und das Vorhandensein von gastroösophagealen Varizen, welche bei Leberfibrose durch den erhöhten Pfortaderdruck zustandekommen und es ermöglichen, eine potenzielle Dekompensation der Leberzirrhose vorherzusagen (Schwope et al. 2020). Insbesondere die Sensitivität und die Spezifität der MRT für die Erfassung und die richtige Einordnung von HCC zeigte sich in mehreren Studien höher als die der CT, hierbei zeigte sich eine Sensitivität der MRT mit 61-90% deutlich höher als die der CT (52-78%) (de Lédinghen et al. 2002; Burrell et al. 2003; Noguchi et al. 2002). Die MR-Elastographie (MRE) bietet zusätzlich die höchste diagnostische Genauigkeit für die Evaluation der Leberfibrose und hat somit das Potenzial, eine genauso umfassende Bewertung der Parenchymveränderungen zu liefern, wie eine Leberbiopsie (Petitclerc et al. 2017).

2.2. Mangelernährung und Sarkopenie bei Leberzirrhose

2.2.1. Definition und Pathophysiologie

Protein-Energie-Mangelernährung (PEM) ist sowohl eine häufige Begleiterkrankung als auch eine wichtige Komplikation bei Patient:innen mit Leberzirrhose (Lautz et al. 1992). Reduzierte Nahrungsaufnahme, Maldigestion sowie Malabsorption von Mikro- und Makronährstoffen in Kombination mit einer verminderten Synthesefunktion der Leber mit konsekutiv erhöhtem Verlust von Eiweiß sind Faktoren, die bei der Pathogenese der PEM eine große Rolle spielen (O'Brien and Williams 2008). Auch Stoffwechselstörungen wie Hypermetabolismus oder Insulinresistenz, welche im Rahmen einer Leberzirrhose etwa 60-80% häufiger vorkommt als in lebergesunden Personen und in etwa 20% der Fälle zur Entwicklung eines Diabetes Mellitus (DM) führt, können bereits im Frühstadium zu Entwicklung einer PEM beitragen (Müller et al. 1992; Greco et al. 1998).

Die bisher dokumentierte Inzidenz der Mangelernährung bei Leberzirrhose ist je nach Studie sehr unterschiedlich und liegt zwischen 5-100% (Alberino et al. 2001; Roongpisuthipong et al. 2001; Traub et al. 2021). Eine mögliche Erklärung hierfür ist, dass die Mangelernährung im klinischen Alltag häufig nicht suffizient beurteilt wird und unterdiagnostiziert bleibt (Cabré and Gassull 1998; Sam and Nguyen 2009; Patel et al. 2019). Das Screening auf Mangelernährung bei Leberzirrhose ist insbesondere bei Aszites sowie bei peripheren Ödemen deutlich erschwert, da die Flüssigkeitseinlagerungen eine durch Mangelernährung entstandene Gewichtsabnahme der Patient:innen mit Leberzirrhose maskieren können (Sam and Nguyen 2009; Wang et al. 2021).

Die Prävalenz der Mangelernährung bei Leberzirrhose korreliert mit dem Schweregrad der Erkrankung (Naqvi et al. 2013). Insbesondere bei dekompensierter Leberzirrhose weisen ungefähr die Hälfte der Patient:innen eine Mangelernährung auf (Italian Multicentre Cooperative Project on nutrition in liver 1994). Da die Mangelernährung bei Patient:innen mit Leberzirrhose mit insgesamt reduziertem Überleben sowie einem erhöhten Risiko von Komplikationen wie refraktärem Aszites, Varizenblutungen, HE und Infektionen assoziiert wird, ist ein routinemäßiges Screening auf Mangelernährung insbesondere bei Hochrisikopatienten von großer Bedeutung (Traub et al. 2021).

Der Begriff der „Sarkopenie“ (griechisch „sarx“ für Fleisch und „penia“ für Verlust) wurde erstmals 1989 von Rosenberg vorgeschlagen und als eine Krankheit definiert, die die Abnahme der Skelettmuskelmasse mit dem Alter bezeichnet (Rosenberg 1989). Aktuell wird die Sarkopenie durch Verlust an Muskelmasse definiert, die entweder mit reduzierter Muskelkraft oder niedriger

körperlicher Belastbarkeit einhergeht (Cruz-Jentoft et al. 2010), und eine eingeschränkte Lebensqualität und verkürzte Lebenszeit zufolge hat (Rosenberg 1997). Nicht nur das Alter, sondern auch andere Faktoren wie Mangelernährung, Bewegungsmangel, Bettlägerigkeit oder chronische Erkrankungen können die Entstehung einer Sarkopenie begünstigen (Paddon-Jones et al. 2008; Sayer et al. 2008; Thompson 2007).

Pathophysiologisch führt die Leberzirrhose zu einer Leberatrophie mit verringerter Synthesefunktion der Leber, die eine Reduktion der Glykogenspeicherkapazität bedingt (Dobbermann, Günther, and Marquardt 2021). Aufgrund der Leberatrophie und dem auch hiermit verbundenen Mangel an Glykogenspeicherkapazität befinden sich Patient:innen mit Leberzirrhose nach einer nächtlichen Nüchternperiode in einer katabolen Stoffwechsellage, die mit der von lebergesunden Menschen nach einer Nüchternperiode von 2 bis 3 Tagen vergleichbar ist. (Owen et al. 1983). Ein solcher kataboler Zustand begünstigt den Verbrauch von Aminosäuren als Energiequelle, was wiederum den Abbau von Skelettmuskulatur beschleunigt und zu einer Sarkopenie führt (Tessari 2003).

Der Einfluss der Sarkopenie auf die Mortalität wurde in mehreren Studien mit unterschiedlichen Patientenkohorten untersucht (Xu et al. 2022; Chang and Lin 2016). In einer prospektiven Studie von Villaseñor et al., in der Patientinnen mit Mammakarzinom untersucht wurden, konnte ein Zusammenhang zwischen Sarkopenie und erhöhter Mortalität gezeigt werden (Villaseñor et al. 2012). 2021 zeigte eine Studie von Takahashi et al., in der ältere Patient:innen mit Typ-II Diabetes Mellitus untersucht wurden, ebenfalls eine Assoziation zwischen Sarkopenie und erhöhter Mortalität (Takahashi et al. 2021).

Das Gesamtüberleben der Patient:innen mit Leberzirrhose wird bei Vorliegen einer Sarkopenie als Komorbidität ebenfalls negativ beeinflusst (Montano-Loza et al. 2012). 2020 konnte in einer retrospektiven Studie eine Assoziation zwischen niedriger Muskelmasse und insgesamt kürzerer Überlebenszeit von Patient:innen mit einer kompensierten Leberzirrhose gezeigt werden, die eine ähnliche Mortalität aufwiesen wie Patient:innen mit dekompenzierter Leberzirrhose ohne Sarkopenie (Lucidi et al. 2018). Auch der Schweregrad der Sarkopenie, der anhand von Muskelmasse und -dichte bestimmt wurde, zeigte in einer retrospektiven Studie einen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit von Patient:innen mit Leberzirrhose (Ebadi et al. 2020).

2.2.2. Diagnostik der Sarkopenie

In der Diagnostik der Sarkopenie spielen sowohl klinische Tests als auch radiologische Verfahren eine wichtige Rolle, durch welche die Skelettmuskelfunktion, -kraft und -masse genauer analysiert werden können (Cruz-Jentoft et al. 2010). Die Arbeitsgruppe European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) empfiehlt einen klinischen Screeningtest bestehend aus 5 Fragen zur Evaluation der Mobilität im Alltag wie Gehfähigkeit, Aufstehen von einem Stuhl und Treppensteigen (Cruz-Jentoft et al. 2019). Bei auffälligem Testergebnis werden weitere klinische Tests zur Einschätzung der Muskelkraft angeraten. Wenn die Ergebnisse sowohl die Muskelkraft als auch Muskelfunktion als reduziert einschätzen, wird das Vorliegen einer Sarkopenie als sehr wahrscheinlich eingestuft und kann durch eine ergänzende quantitative Körperzusammensetzungsanalyse validiert werden (Cruz-Jentoft and Sayer 2019).

CT und MRT gelten als Goldstandard für die nicht-invasive Analyse der Muskelquantität (Beaudart et al. 2016). Das MRT bietet eine qualitative und quantitative Bestimmung des Muskelstatus mit höher Genauigkeit an, wird aber aufgrund von hohen Untersuchungskosten primär in der Forschung verwendet (Chianca et al. 2022). Die CT wird aufgrund der hohen Strahlenexposition nicht routinemäßig allein für die Bestimmung der Körperzusammensetzung empfohlen (Gibson et al. 2015), wird jedoch häufig bei vielen chronischen Erkrankungen eingesetzt (Prado, Birdsell, and Baracos 2009) und ermöglicht somit die Beurteilung einer Sarkopenie, ohne dass zusätzliche Untersuchungen erforderlich sind.

Die Beurteilung der Muskelmasse erfolgt durch eine quantitative Bestimmung der Querschnittsfläche aller Skelettmuskelgruppen (Skeletal Muscle Area, SMA) auf Höhe des dritten Lendenwirbelkörpers (L3), da die auf dieser Höhe abgebildete Muskulatur am ehesten mit der Ganzkörpermuskulatur korreliert (Mourtzakis et al. 2008). Die SMA wird dann durch das Quadrat der Körpergröße in Metern dividiert, um den korrigierten Skelettmuskelindex (SMI) zu bestimmen. Anhand des SMI kann dann geschlechtsabhängig das Vorliegen einer Sarkopenie beurteilt werden. (Prado, Birdsell, and Baracos 2009). Eine weitere Sarkopenieklassifikation von Martin et al. verwendet als zusätzlichen Parameter den Body-Mass-Index (BMI) zur Beurteilung einer möglichen Sarkopenie in CT-Untersuchungen des Abdomens (Martin et al. 2013). Während die Klassifikation nach Prado et al. lediglich geschlechtsspezifische Cut-off-Werte für den SMI verwendet, unterteilt die Klassifikation nach Martin die Gruppe für das männliche Geschlecht in zusätzlichen Subgruppen nach BMI (BMI < 25 vs. BMI ≥25), die unterschiedliche Cut-off-Werte für den SMI aufweisen (Prado et al. 2008; Martin et al. 2013).

Die Muskeldichte (muscle radiation attenuation, MRA) ist ein weiterer Parameter zur Evaluation der Sarkopenie und korreliert negativ mit dem intramuskulären Fettanteil (Goodpaster et al. 2000). Die mittlere Muskeldichte (mMRA) ist ein Parameter, die sich aus der mittleren Dichte der abdominellen Skelettmuskulatur in axialen CT-Bildern ergibt. Im Gegensatz zu SMI, der die Muskelmasse im Verhältnis zu Körpergröße angibt, liefert die Muskeldichte mehr Informationen über die Muskelqualität, da das Fettgewebe eine geringere Dichte aufweist als Muskel und anhand der Muskeldichte die Dichteminderung der abdominellen Muskulatur im Falle einer Myosteatose (Muskelverfettung) quantitativ erfasst werden kann (Goodpaster et al. 2000). Eine relevante Limitation dieser Messverfahren liegt darin, dass die anhand von CT-Untersuchungen ermittelte Muskeldichte abhängig von Röhrenspannung, Schichtdicke, Anwendung von Kontrastmittel und Kontrastmittelphase ist und hierdurch stark variieren kann (Fuchs et al. 2018; van der Werf et al. 2018; Rollins et al. 2017). In der Literatur werden bisher keine einheitlichen Cut-off-Werte für Muskeldichte definiert, anhand derer eine Beurteilung der Muskelverfettung erfolgen kann (Hopkins et al. 2018).

2.3. Der transjuguläre intrahepatische portosystemische Shunt (TIPS)

2.3.1. Beschreibung und Ziel

Der transjuguläre intrahepatische portosystemische Shunt (TIPS) ist ein interventionelles Verfahren, bei dem über einen transjugulären Zugang durch eine Punktion zwischen der Pfortader und einer ableitenden Lebervene ein Shunt geschaffen und im Anschluss mittels eines Ballonkatheters dilatiert wird (Rösch, Hanafee, and Snow 1969). Der geschaffene Shunt wird dann mittels eines eingebrachten Stents offengehalten. Das primäre Ziel einer TIPS-Anlage ist die Senkung des HVPg unter ≤ 12 mmHg bzw. eine Reduktion des HVPg von $> 50\%$, um mögliche Komplikationen einer portalen Hypertension vermeiden zu können (de Franchis et al. 2022). Bei den hierfür verwendeten Stents wird prinzipiell zwischen beschichteten und unbeschichteten, sowie zwischen selbstexpandierbaren und ballonexpandierbaren Stents unterschieden, die Diameter zwischen 6-12 mm aufweisen können (Rössle et al. 2023).

2.3.2. Prinzip und Folgen

Bei Patient:innen mit Leberzirrhose kommt es nach einer TIPS-Anlage durch die Umleitung des Pfortaderbluts in die Vena cava inferior zu einer konsekutiven Reduktion des HVPg mit Druckausgleich zwischen der Lebervene und dem Pfortaderkreislauf, wodurch der Pfortaderdruck unmittelbar gesenkt wird (Rössle et al. 1989). Eine Folge dieser Shuntanlage ist eine Rechtsherzvolumenbelastung, sowie

ein Abfall des portalen Perfusionsdruckes. Dieser Effekt kann für die Therapie bzw. Vorbeugung eines therapierefraktären Aszites oder einer AVB genutzt werden (Patidar, Sydnor, and Sanyal 2014).

2.3.3. Geschichte des TIPS

Die Geschichte des TIPS reicht bis ins Jahr 1969 zurück: in diesem Jahr wurde ein TIPS erstmals nach einem gelungenen Tierversuch beschrieben, in dem Hunde mit portaler Hypertension mittels eines nicht-chirurgischen Shunts zwischen der linken Pfortader und der linken Lebervene versorgt wurden (Rösch et al. 1971). 1982 wurde ein TIPS zum ersten Mal an einem Patienten mit unkontrollierbarer gastroösophagealer Varizenblutung zur Senkung des Pfortaderdrucks verwendet, in dem ein Ballon mit einem Durchmesser von 9 mm zwischen der linken Lebervene und dem linken Pfortaderast eingebracht und dilatiert wurde. Durch den so angelegten Shunt fiel der Pfortaderdruck innerhalb von 30 Minuten nach der Ballondilatation von 45 mmHg auf 35 mmHg und konnte innerhalb von 24 Stunden auf bis zu 23 mmHg reduziert werden (Colapinto et al. 1982).

2.3.3.1. Shunt-Verschluss

1988 konnte in einer experimentellen Arbeit von Burgener et al. eine erfolgreiche Druckentlastung im Pfortadersystem nach TIPS-Anlage gezeigt werden. Hierbei sank der Pfortaderdruck unmittelbar nach der TIPS-Anlage von $17,4 \pm 2,6$ mmHg auf $7,8 \pm 1$ mmHg (Burgener and Gutierrez 1988). Diese intrahepatischen portokavalen Shunts blieben jedoch nur kurzfristig offen, in fünf von sieben Versuchstieren kam es innerhalb von einer Woche zu einem Shuntverschluss (Burgener and Gutierrez 1988).

2.3.3.2. Einsatz von Stents

1985 setzten Palmaz et al. erstmals bei Hunden mit portaler Hypertension einen durch eine Ballondilatation expandierbaren, unbeschichteten Metallstent mit 10 mm Durchmesser in den geschaffenen Shunt ein, wodurch es gelang, den Pfortaderdruck effektiv zu senken und einen kurzfristigen TIPS-Verschluss zu vermeiden (Palmaz et al. 1985; Palmaz et al. 1986). 1990 wurde diese Technik in Freiburg an 9 Patient:innen mit portaler Hypertension sowie Zustand nach multiplen oberen gastrointestinalen Blutungen verwendet, wodurch der HVPg von $29 \pm 7,2$ mmHg auf $17,8 \pm 2,9$ mmHg (unmittelbar nach der Stentimplantation) und in der letzten Verlaufskontrolle auf $15,7 \pm 2,8$ mmHg reduziert werden konnte, ohne dass es innerhalb der Verlaufskontrolle (bis zu 9 Monate nach TIPS-Implantation) zu einem Shuntverschluss oder einer erneuten gastroösophagealen Blutung kam (Richter et al. 1990).

2.3.4. Stentverschluss

Auch wenn der TIPS durch die Implantation von expandierbaren unbeschichteten Stents länger offengehalten werden konnte als Shunts ohne eingesetzten Stent, zeigten viele Studien eine wiederkehrende portale Hypertension innerhalb der ersten 6-12 Monate nach TIPS, in bis zu 50% der Fälle mit einer höhergradigen Shuntstenose (Haskal et al. 1994; Hausegger et al. 1994; Nishimine et al. 1995). Erst durch die Anwendung von beschichteten Stents konnte die Inzidenz einer TIPS-Dysfunktion verringert werden (Saxon et al. 1997). In einer randomisierten kontrollierten Studie, welche die TIPS-Funktion von beschichteten und unbeschichteten Stents verglichen hat, erwies sich die Offenheitsrate von beschichteten Stents (76%) deutlich höher als die von unbeschichteten Stents (36%) (Bureau et al. 2007).

2.3.5. Indikation

Die Indikation für eine TIPS-Anlage bestand anfangs lediglich in der Behandlung endoskopisch nicht stillbarer Varizenblutungen (Rössle et al. 1989). Durch den Einsatz von selbstexpandierbaren Stents und die hierdurch bedingte Verbesserung der Offenheitsraten, wurde die Indikation zur TIPS Anlage erweitert (Palmaz et al. 1986). TIPS dient heutzutage zur Therapie von verschiedenen Komplikationen einer portalen Hypertension wie refraktärem Aszites und rezidivierenden gastroösophagealen Varizenblutungen, die im Rahmen einer dekompensierten Leberzirrhose auftreten können (Larrue et al. 2023).

2.3.6. Kontraindikationen

Absolute Kontraindikationen einer TIPS-Anlage sind die kongestive Herzinsuffizienz, schwere Trikuspidalklappeninsuffizienz, im Punktionsweg liegende Leberzysten, nicht therapierte Gallenwegsobstruktionen, unkontrollierte systemische Entzündungen bzw. Sepsis sowie eine pulmonale Hypertension (pHT), welche durch einen pulmonal-arteriellen Mitteldruck von ≥ 25 mmHg in Ruhe definiert wird (Boyer and Haskal 2010). Zu den relativen Kontraindikationen gehören das Vorliegen eines HCC, Portalvenenthrombose, moderate pHT, schwere Koagulopathie, Thrombozytopenie ($< 20\ 000$ Zellen/cm³), pulmonale Hypertension und das Vorliegen einer HE (Fidelman et al. 2012; Sahin et al. 2019).

2.3.7. Komplikationen

Die häufigste TIPS-assoziierte, kurzfristige Komplikation in Patient:innen mit Leberzirrhose ist die Entwicklung einer HE, welche mit einer Inzidenz von 45-55% innerhalb eines Jahres nach der Implantation auftreten kann (Riggio et al. 2008; Gairing et al. 2022). Die genaue Pathophysiologie der HE nach TIPS ist nicht endgültig geklärt (Rose et al. 2020). Nach TIPS-Implantation umgeht ammoniakreiches Blut das Leberparenchym, was zu einem unzureichenden Abbau des Ammoniaks im Harnstoffzyklus führt (Rose et al. 2020). Durch die neurotoxische Wirkung des Ammoniaks kommt es zu einer Störung der Blut-Hirn-Schranke, sowie zu erhöhtem intrakraniellen oxidativen Stress mit konsekutiver Neuroinflammation und erhöhtem intrakraniellen Druck, was als Hauptmechanismus für die Entstehung der post-TIPS HE angenommen wird (Felipo 2013).

Eine weitere Komplikation nach TIPS-Implantation ist eine Shunt Dysfunktion. Diese wird definiert als eine symptomatische oder asymptomatische Stenose (Verengung über 50% des Diameters) bzw. eine Okklusion (ein vollständiger Verschluss) des TIPS, die mit einem erhöhten HVPG von über 15 mmHg assoziiert ist (Saxon et al. 1995). Ein wichtiger Mechanismus bei der Entstehung einer Shuntstenose bzw. Shuntokklusion bei unbeschichteten Stents ist die periinterventionelle Verletzung der Gallengänge, wodurch eine Gallefistel in den TIPS entstehen kann, welche durch die thrombogene Aktivität der Gallensäuren eine Thrombusformation begünstigt (Saxon et al. 1995). Ein weiterer Mechanismus ist die Bildung von Narbengewebe innerhalb des Shunts durch eine pseudointimale Hyperplasie, welche durch die Einlagerung von Fibroblasten der Leber, die sich in Myoblasten wandeln, in dem intraparenchymalen Anteil des Stents zustande kommen. (Sottiurai et al. 1983; Cura et al. 2008; Ducoin et al. 1997).

Bis zum regelmäßigen Einsatz von polytetrafluoroethylen-beschichteten Stents, war die häufigste TIPS-assoziierte langfristige Komplikation die Entwicklung einer Shunt Dysfunktion (Haskal et al. 1994). Durch die Anwendung von polytetrafluoroethylen-beschichteten Stents gelingt heute eine langfristige TIPS-Offenheit (Nishimine et al. 1995). In einer randomisierten kontrollierten Studie von Bureau et al., welche die TIPS-Offenheit der beschichteten und unbeschichteten Stents für 2 Jahre beobachtete, konnte eine langfristige TIPS-Offenheit von 76% in der Gruppe von Patient:innen mit beschichteten Stents gezeigt werden, während dieser Anteil in Patient:innen mit unbeschichteten Stents lediglich 36% betrug (Bureau et al. 2007).

2.3.8. Stentdurchmesser

Über die Auswahl des Stentdurchmessers existiert bisher kein Konsensus. In einer Studie von Wang et al. zeigte sich das Risiko für die Entstehung einer HE nach TIPS-Implantation unter Verwendung von beschichteten Stents mit 8 mm Durchmesser deutlich geringer als mit 10 mm Durchmesser (27% bzw. 43%), ohne dass ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen hinsichtlich rezidivierender Varizenblutung oder Mortalität festgestellt werden konnte (Wang et al. 2017).

2019 führten Trebicka et al. eine retrospektive Studie durch, in der Patient:innen mit Leberzirrhose im Rahmen einer Dekompensation mittels TIPS behandelt wurden. In dieser Studie besaßen Patient:innen, die mittels 8-mm-Stents behandelt wurden, einen Überlebensvorteil gegenüber Patient:innen die mit 10-mm-Stents, welche auf 8 mm unterdilatiert waren, behandelt wurden (Trebicka et al. 2019). Diese Ergebnisse wurden 2021 in einer Metaanalyse von Huang et al. bestätigt: Im Vergleich zu 10-mm-Stents zeigten 8-mm-Stents sowohl einen 1-Jahres-Überlebensvorteil (OR, 2,88; $p = 0,003$) 0,48; $p < 0,001$), als auch ein geringeres Auftreten einer HE (OR, 0,69; $p = 0,04$), ohne dass ein signifikanter Unterschied bezüglich des Vorkommens rezidivierender Varizenblutungen festgestellt wurde (OR, 0,80; $p = 0,67$) (Huang et al. 2021).

2.3.9. Prognostische Scores

Auch für die Evaluation von Patient:innen nach TIPS-Implantation werden Scores verwendet. Zu den hierfür verwendeten Scores gehören der MELD-Score, der Child-Pugh-Score, der Chronic Liver Failure Consortium acute decompensation score (CLIF-C AD), sowie der Freiburg index of post-TIPS survival score (FIPS-Score) (Yang et al. 2022). Der CLIF-C AD Score besteht aus 5 Parametern (Alter, Serumnatrium, Leukozyten, Serumkreatinin und International Normalised Ratio [INR]) und dient als Prädiktor der Mortalität der Patient:innen mit Leberzirrhose, die im Rahmen einer akuten Dekompensation im Krankenhaus aufgenommen wurden (Jalan et al. 2015).

Neben dem MELD- und Child-Pugh-Score werden verschiedene Score-Systeme zur Risikostratifizierung verwendet, um die Auswahl der Kandidaten zu präzisieren, die von einer Therapie mittels early TIPS profitieren würden (Augustin et al. 2009; Lv et al. 2019; Lv et al. 2022; Bettinger et al. 2021). Der Chronic Liver Failure Consortium Acute Decompensation Score (CLIF-C AD Score) wurde 2014 von Jalan et al. entwickelt und dient als ein prognostischer Marker in Patient:innen mit Leberzirrhose im Rahmen eines akut auf chronischen Leberversagens (Jalan et al. 2015). Anhand des Alters, der INR, der Leukozytenzahl sowie des Serumkreatinin- und Serumnatriumspiegels errechnet der CLIF-C AD Score

das Mortalitätsrisiko für 1-, 3-, 6- und 12-Monate (Jalan et al. 2014). 2022 zeigten Lv et al. in einer retrospektiven Analyse einen starken Zusammenhang zwischen dem CLIF-C AD Score und dem Überlebensvorteil bei Patient:innen mit Leberzirrhose, die nach einer AVB mittels early TIPS behandelt wurden (Lv et al. 2022).

Der Freiburg Index of post-TIPS Survival Score (FIPS-Score) ist ein weiteres prognostisches Modell, welches bei Patient:innen, die aufgrund eines refraktären Aszites oder für die sekundäre Prophylaxe einer Varizenblutung zur TIPS-Anlage geplant wurden, für die Evaluation des postinterventionellen Mortalitätsrisiko verwendet wird (Bettinger, Thimme, and Schultheiß 2022). Anhand des Alters, des Serumkreatinin-, des Gesamtbilirubin-, sowie des Serumalbuminspiegels wird der FIPS-Score errechnet, welcher zwischen -3,04 und 2,05 variiert und die Überlebenswahrscheinlichkeit für 1-, 3- und 6-Monate prognostiziert (Bettinger et al. 2021). Der FIPS-Score verwendet das 85. Perzentil (= 0,92) als Grenzwert, Patient:innen mit einem FIPS-Score > 0,92 werden anhand dieser Einteilung in die Hochrisikogruppe eingestuft (Bettinger et al. 2021).

2.4. Early TIPS

Der frühzeitige Einsatz eines TIPS (early TIPS) ist definiert als Implantation eines TIPS innerhalb der ersten 72 Stunden nach einer AVB und wird eingesetzt bei Patient:innen mit erhöhtem Risiko für eine rezidivierende Varizenblutung (Child-C \leq 13 oder Child-B mit endoskopisch aktiver Varizenblutung trotz vasoaktiver Therapie, oder HVPG > 20 mmHg) (Gralnek et al. 2022). Durch die Implantation eines early TIPS erfolgt eine unmittelbare Drucksenkung im Portalsystem, wodurch der portale Widerstand gemindert und die Stauung im mesenterialen System entlastet wird (Strunk and Marinova 2018). Somit kann eine Rezidivblutung, sowie ein akutes bzw. akut auf chronisches Leberversagen, welches zu einem Multiorganversagen oder sogar zu einer erhöhten Kurzzeitmortalität führen kann, effektiv verhindert werden (Trebicka 2018; García-Pagán et al. 2020). Eine Therapie mittels early TIPS nach einer AVB bei Patient:innen mit Leberzirrhose, die aufgrund eines erhöhten HVPG höheres Risiko für erneute Varizenblutungen haben, führt zu einer besseren Prognose und ist aufgrund seines prognostischen Vorteils der medikamentös-endoskopischen Kombinationstherapie überlegen (6-Monatsüberleben 97% [early TIPS] vs. 67% [Kombinationstherapie]) (García-Pagán et al. 2010).

Einschlusskriterien für die Implantation eines early TIPS werden unter den strikten Early-TIPS-Kriterien zusammengefasst (Garcia-Pagán et al. 2013). Die strikten Early-TIPS-Kriterien sind definiert durch ein Alter < 75 Jahre, eine Child-B-Zirrhose mit aktiver Blutung bei Endoskopie bzw. eine Child-C-Zirrhose

mit ≤ 13 Punkten, TIPS-Implantation innerhalb der ersten 72 Stunden nach einem Blutungsereignis, keine Diagnose eines HCC, keine renale Insuffizienz (Serumkreatininwert < 2 mg/dl) sowie keine kombinierte Sekundärprophylaxe mit nicht-selektiven β -Blockern (NSBB) und Endoskopie vor TIPS-Implantation (Bucsics et al. 2018).

Die Vorteile sowie der therapeutische Effekt des early TIPS wurden in verschiedenen Studien nachgewiesen. Patient:innen mit Leberzirrhose, die nach einer AVB mit early TIPS behandelt wurden, zeigten ein geringeres Risiko eines Therapieversagens im Sinne einer Reblutung (Rudler et al. 2014; Monescillo et al. 2004). Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass in Patient:innen mit erhöhtem Risiko für eine nicht-kontrollierbare bzw. wiederkehrende Varizenblutung eine Therapie mittels early TIPS im Vergleich zu medikamentöser Behandlung mit geringer Kurzzeitmortalität- (24,5% nach early TIPS vs. 35,7% nach endoskopischer Therapie) sowie besserer Blutungskontrolle (32% bei early TIPS vs. 54% nach endoskopischer Therapie) assoziiert ist (Bucsics et al. 2018).

3. Zielsetzung

Eine akute oder rezidivierende Varizenblutung im Rahmen einer dekompensierten Leberzirrhose ist mit einer hohen Morbidität und Mortalität assoziiert. Die Therapie der Wahl bei Patient:innen mit rezidivierender oder therapieresistenter Varizenblutung, trotz kombinierter endoskopischer und medikamentöser Behandlung, ist der Einsatz eines early TIPS innerhalb von 72 Stunden nach einer Varizenblutung, der dem erhöhten hepatisch venösen Druckgradienten entgegenwirkt und das Überleben dieser Patient:innen signifikant verbessern kann.

Sarkopenie, die meist als Folge einer Mangelernährung in Patient:innen mit Leberzirrhose entsteht, ist eine häufige Komorbidität, die durch Verlust an Muskelmasse gekennzeichnet ist und mit erhöhter Morbidität und Mortalität Betroffener assoziiert ist. Mittels Schnittbilddiagnostik, i.e. mittels Computertomographie (CT) kann eine quantitative Bestimmung der Muskelmasse und -dichte erfolgen, wodurch das Vorliegen einer Sarkopenie evaluiert werden kann.

Das Ziel dieser Arbeit ist es, die Prävalenz der Sarkopenie in Patient:innen mit Leberzirrhose, die mittels early TIPS behandelt wurden, zu bestimmen. Die Mortalität dieser Patient:innen soll ermittelt werden und es soll überprüft werden, ob in diesem Patientenkollektiv ein Zusammenhang zwischen Sarkopenie und Mortalität vorliegt. Eine solche systematische, retrospektive Analyse soll anhand der Abdomen CT-Untersuchungen von Patient:innen, die in der Klinik und Poliklinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie und Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf aufgrund einer aktiven oder rezidivierenden Varizenblutung mittels early TIPS versorgt wurden, erfolgen. Zudem wird untersucht, ob weitere Faktoren wie Alter, Geschlecht, BMI, die der Leberzirrhose zu Grunde liegende Erkrankung und der Schweregrad der Zirrhose einen Einfluss auf die Mortalität haben.

4. Material und Methoden

Bei der vorgelegten Arbeit handelt es sich um eine retrospektiv durchgeführte Beobachtungsstudie. Diese wurde durch die Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg genehmigt (Projekt Nr. 2022-300238-WF) und entspricht damit den fachrechtlichen und ethischen Anforderungen.

4.1. Studienkollektiv

In der vorgelegten monozentrischen, retrospektiven Beobachtungsstudie wurden Patient:innen des Universitätsklinikums Hamburg Eppendorf untersucht, die zwischen Januar 2015 und Juli 2022 aufgrund einer endoskopisch nicht stillbaren Varizenblutung innerhalb von 72 Stunden mit einem early TIPS versorgt wurden.

4.2. Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien waren:

- Child-B-Zirrhose mit aktiver Varizenblutung bei Endoskopie oder Child-C-Zirrhose mit einem Child-Pugh-Score von ≤ 13 Punkten.
- Keine Diagnose eines HCC.
- Kontrastmittelgestützte CT des Abdomens in der portalvenösen Kontrastmittelphase im periinterventionellem Zeitraum (bis zu 40 Tage vor oder nach TIPS-Implantation), in der die abdominelle Muskulatur auf Höhe L3 sowie die beide Querfortsätze des Wirbels vollständig abgebildet wurden.
- Klinisches Follow-up von mindestens 6 Monaten, in dem das Überleben bzw. der Tod nachgewiesen werden konnten.
- Dokumentation von Körpergröße und -gewicht.
- Dokumentation von laborchemischen (inklusive Serumkreatinin, Gesamtbilirubin, INR und Serumalbumin) sowie klinischen (inklusive HE und Shunt Dysfunktion) Daten

Von dem definierten Patientenkollektiv wurden Patient:innen von der Studie ausgeschlossen, bei denen:

- Eine TIPS-Implantation nicht innerhalb der ersten 72 Stunden nach einer Varizenblutung erfolgte.
- Die Skelettmuskulatur im Abdomen-CT nicht vollständig erfasst wurde bzw. artefaktbedingt nicht adäquat quantifizierbar war.

- Ein Überleben oder Versterben innerhalb des Beobachtungszeitraums von 6 Monaten nicht sicher zu ermitteln war.

Hieraus ergab sich eine Population von 43 Patient:innen welche in die Studie eingeschlossen werden konnten (Durchschnittsalter 54,4 Jahre, \pm 11,5), davon 24 männlich (Durchschnittsalter 52,2 Jahre, \pm 11,9 Jahre) sowie 19 weiblich (Durchschnittsalter 56,2 Jahre, \pm 11,1 Jahre). Die demographischen Eigenschaften der Studienpopulation wurden in einer Tabelle zusammengefasst (Tabelle 1).

4.3. Demographische und laborchemische Daten

Demographische, klinische sowie laborchemische Daten wurden aus dem elektronischen Krankenhausdokumentationsprogramm Soarian entnommen. Zu den erhobenen klinischen und laborchemischen Daten gehören neben dem Alter und Geschlecht auch das Körpergewicht in Kilogramm (kg), die Körpergröße in Zentimetern (cm), Laborwerte inklusive Hämoglobin, Thrombozytenzahl, Thrombinzeit, Quick, INR, Serumkreatinin, Serumnatrium, Serumalbumin, Gesamtbilirubin, Harnstoff, ASAT, ALAT, GGT und AP. Zudem wurde das Vorhandensein bzw. der Schweregrad des Aszites sowie der hepatischen Enzephalopathie evaluiert und daraus wurden Child-Pugh-Score sowie MELD-Score errechnet. Die Evaluation des Aszites erfolgte anhand der Einteilung des International Ascites Club (Moore et al. 2003). Bei einem BMI-Wert von über 25 kg/m² wurde zwischen Übergewichtigen (BMI zwischen 25 kg/m² und 30 kg/m²) sowie Adipösen (BMI über 30 kg/m²) Patient:innen unterschieden.

4.4. Computertomographie

Zur Ermittlung des Muskelstatus erfolgte eine retrospektive Analyse der im UKE vorliegenden, archivierten Computertomographien des Abdomens, welche innerhalb von 40 Tagen vor oder nach der TIPS-Anlage durchgeführt wurden. In den angefertigten axialen CT-Schichten wurde die Höhe des dritten Lendenwirbelkörpers (L3) aufgesucht, die dem Mittelpunkt vom Wirbelkörper entsprach und die beiden Querfortsätze des Wirbels beinhaltete. Die ausgewählten Bilder wurden für die weitere Auswertung in DICOM-Format exportiert, anonymisiert und gespeichert.

Für die manuelle Auswertung der CT-Untersuchungen wurde die Software ImageJ des National Institute of Health verwendet (Version 1.53k). Die Bilder der eingeschlossenen Patient:innen wurden im DICOM-Format in das Programm importiert. Die Schwellenwerte für die Röntgendichte von Muskel

wurden bei -29 bis +150 HU festgelegt. Hierdurch konnte eine klare Unterscheidung zwischen unterschiedlichen Gewebetypen erfolgen.

Zur Evaluation der SMA und des SMI wurden mithilfe von gewebespezifischen Schwächungskoeffizienten (Hounsfield Units, HU) insgesamt 4 Messungen durchgeführt. Mit der ersten Messung wurde der Bauchumfang von Patient:innen erfasst (Abbildung 1B). In einem zweiten Schritt wurde die Außenkontur der Rumpfmuskulatur auf gleicher Höhe markiert (Abbildung 1C, grüne Linie), folgend wurde die Innenkontur der Muskulatur markiert (Abbildung 1D). Im letzten Schritt wurde der Wirbelkörper erfasst. Die hierdurch erfasste abdominelle Muskulatur bestand aus folgenden Muskeln: Musculus psoas, Musculus rectus abdominis, Musculus transversus abdominis, Musculus erector spinae, Musculus quadratus lumborum, Mm. obliquus internus und externus (Gomez-Perez, McKeever, and Sheean 2020).

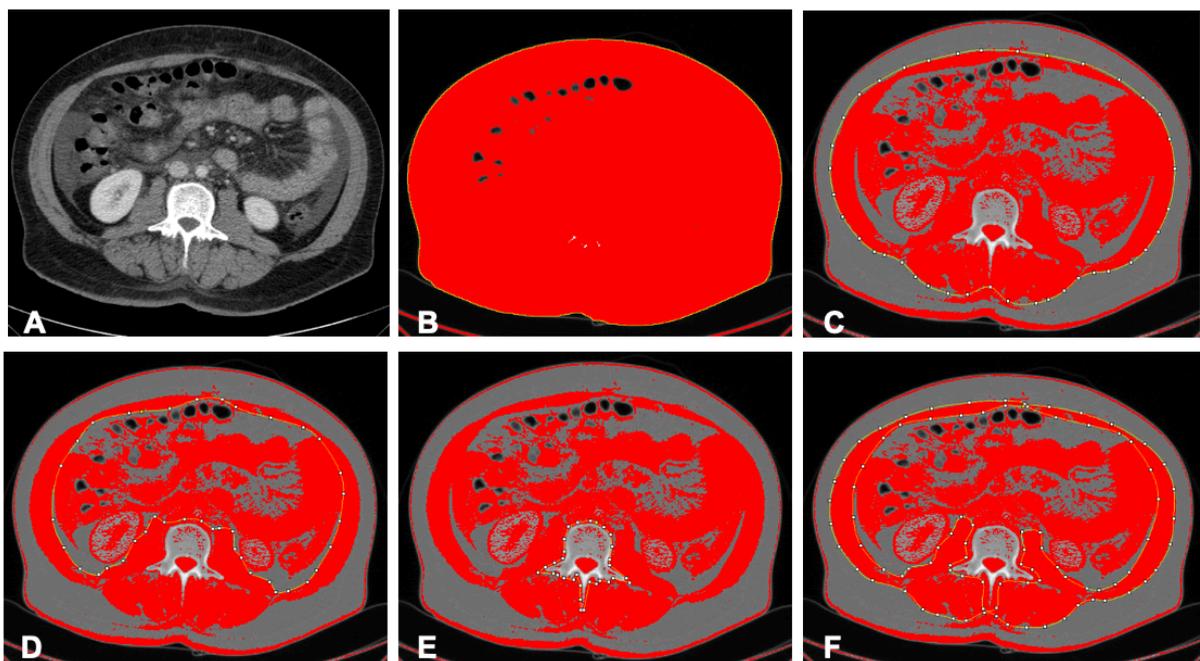


Abbildung 1. Analyse der abdominellen Skelettmuskulatur: axiale CT-Schicht auf Höhe L3 (A), Messung des Bauchumfangs (B), Umrandung des äußeren (C) und des inneren (D) Muskelringes, Umrandung des Wirbelkörpers. Berechnung der SMA nach Applikation der muskelspezifischen Schwächungskoeffizienten (-29 bis 150 HU). (Gomez-Perez, McKeever, and Sheean 2020). Umrandung der gesamten abdominellen Skelettmuskulatur zur Bestimmung der mMRA in Hounsfield-Unit.

Tabelle 1. Demographische Eigenschaften der Studienpopulation

Patienteneigenschaften	N = 43
Geschlecht	
männlich	24 (56%)
weiblich	19 (44%)
Alter	54,4 (± 11,5)
MELD-Score	19,3 (± 6,5)
BMI	25,7 (22,6, 28,4)
Grunderkrankung	
Äthyltoxische Leberzirrhose	29 (67%)
Autoimmunhepatitis	1 (2,3%)
Kryptogen	3 (7,0%)
Nichtalkoholische Fettlebererkrankung	1 (2,3%)
PBC	3 (7,0%)
PSC	1 (2,3%)
Virushepatiden	5 (12%)
Child-Pugh-Stadium	
B	34 (79%)
C	9 (21%)
Aszites	
mäßig, gut therapierbar	17 (40%)
massiv, therapieresistent	16 (37%)
nicht vorhanden oder nur gering	10 (23%)
Hepatische Enzephalopathie	
Grad I-II	10 (23%)
Grad III-IV	3 (7%)
keine	30 (70%)

N (%): Prozentwerte (%) neben den Zahlen geben den Anteil der Gesamtstichprobe an, der in die jeweilige Kategorie fällt. **Median** (IQR [Q1, Q3]): Die angegebenen Werte repräsentieren den Median der jeweiligen Daten. Die Zahlen in Klammern stellen den Interquartilsbereich (IQR) dar. **Mittelwert** (± SD): Bei normalverteilten Daten repräsentieren der Mittelwert und die Standardabweichung (SD) die zentralen Tendenzen und die Streuung der Daten.

4.5. Klassifikation der Sarkopenie

Anhand der vorliegenden CT wurden die drei vorgestellten Klassifikationen der Sarkopenie evaluiert. Für die Berechnung der SMA wurden von dem äußeren Muskelring (Abbildung 1C, 2. Messung) der innere Muskelring (Abbildung 1D, 3. Messung) sowie der Umfang des Wirbelkörpers (Abbildung 1E 4. Messung) subtrahiert. Das Subtraktionsergebnis wurde dann durch 100 geteilt und entsprach der SMA in cm^2 (Gomez-Perez et al. 2016). Im nächsten Schritt wurde die SMA in einer vorprogrammierten Excellkalkulationstabelle durch das Quadrat der Körpergröße in Metern (m^2) dividiert, um den SMI zu bestimmen (Feng et al. 2019; Gomez-Perez, McKeever, and Sheean 2020).

Anhand der Klassifikation nach Prado et al., welche geschlechtsspezifische Cut-off-Werten für den SMI verwendet, wurden die Patient:innen in Sarkopen und nicht Sarkopen unterteilt (Prado, Birdsell, and Baracos 2009). Eine weitere Einteilung der Patient:innen erfolgte nach dem Klassifikationssystem nach Martin et al., in dem neben dem SMI und Geschlecht auch der Body-Mass-Index (BMI) mitberücksichtigt wird.

Für die Bestimmung der mMRA zur Beurteilung der Muskelqualität hinsichtlich einer Myosteatose wurde ausschließlich die gesamte abdominelle Skelettmuskulatur umrandet und dessen durchschnittlicher Dichtewert in HU errechnet (Abbildung 1F).

Insgesamt 3 Klassifikationssysteme wurden für die Beurteilung der Sarkopenie herangezogen. Die Klassifikation nach Prado et al. erfolgt nach geschlechtsspezifischen Grenzwerten für den SMI: Die Grenze liegt für Frauen bei $38,5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ und für Männer bei $52,4 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ (Prado, Birdsell, and Baracos 2009). Bei einem Unterschreiten dieser Grenzwerte wird das Vorliegen einer Sarkopenie angenommen. Die Klassifikation nach Martin et al. berücksichtigt bei männlichem Geschlecht zusätzlich den Body-Mass-Index (BMI): für Männer mit einem BMI < 25 beträgt der Cut-off-Wert $43 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ bzw. mit einem BMI > 25 bei $52 \text{ cm}^2/\text{m}^2$, während er für Frauen unabhängig vom BMI bei $41 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ liegt.

Die dritte Sarkopenieklassifikation erfolgt anhand der mMRA, die dem durchschnittlichen Schwächungskoeffizienten der abdominellen Skelettmuskulatur in HU entspricht (Taaffe et al. 2009). Für diese Klassifikation konnte bisher kein geschlechtsspezifischer Cut-off-Wert festgelegt werden (Feng et al. 2019; van der Werf et al. 2018; Body et al. 2022). Für die Evaluation der Muskelqualität

hinsichtlich einer Myosteatose wurden in diesem Patientenkollektiv die Cut-off-Werte von Feng et al. verwendet (27,1 HU für Frauen, 34,2 HU für Männer) (Feng et al. 2019).

4.6. Statistik

Alle statistischen Analysen wurden unter Verwendung der Software R Version 4.1.2 (2021-11-01) durchgeführt. In der deskriptiven Analyse wurden Daten bei Normalverteilung als Mittelwerte mit Standardabweichung, bei Nicht-Normalverteilung als Median mit Interquartilabstand angegeben. Um Gruppenunterschiede zu evaluieren, wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Die Signifikanztestung erfolgte bei nominal skalierten Variablen mittels des Chi-Quadrat-Tests. Um den Zusammenhang zwischen zwei metrischen Variablen zu analysieren, wurde bei nicht normal verteilten Daten und bei metrischen Variablen der Spearman-Rangkorrelationstest verwendet.

Die Darstellung der Überlebenszeit erfolgte durch Kaplan-Meier-Kurven. Die Überlebenszeitanalyse wurde mittels Log-Rank Test durchgeführt. Uni- und multivariate Cox-Regressionen wurden zur Ermittlung des Effektes der unabhängigen Variablen auf das Patientenüberleben durchgeführt. Die Überlebenszeit errechnete sich vom Zeitpunkt der Varizenblutung bis zum Ende des Follow-up oder Tod (je nachdem welches zuerst eintrat). Bei p-Werten unter 0,05 wurde ein Ergebnis als statistisch signifikant gewertet.

5. Ergebnisse

5.1. Baseline-Charakteristika der Studienpopulation

5.1.1. Alter, Geschlecht, BMI, Aszites

Insgesamt wurden 43 Patient:innen in der Studie untersucht, wie oben beschrieben (Durchschnittsalter 54,4 Jahre, \pm 11,5), davon 24 weiblich (Durchschnittsalter 52,2 Jahre, \pm 11,9 Jahre) sowie 19 männlich (Durchschnittsalter 56,2 Jahre, \pm 11,1 Jahre). Die Altersspanne des Kollektivs betrug 32 bis 77 Jahre. Das mediane Alter in der gesamten Studienpopulation betrug 57 Jahre (Interquartilsbereich [IQR] 18,5). Der mediane BMI betrug 25,7 kg/m² (IQR 5,8); 14% der Patient:innen hatten einen BMI < 20 kg/m², 30% einen BMI von 20,0-24,9 kg/m², 37% einen BMI von 25,0-29,9 kg/m² sowie 19% einen BMI von > 30,0 kg/m². Insgesamt 11 Patient:innen (26%) zeigten keinen bzw. milden Aszites (Grad I), 17 Patient:innen (39%) moderaten Aszites (Grad II) und 15 Patient:innen (35%) große Mengen Aszites (Grad III).

5.1.2. Epidemiologie der Leberzirrhose

Die führende Ursache der Leberzirrhose in dem untersuchten Patientenkollektiv war die äthyltoxische Leberzirrhose (67%). 12% der Patient:innen hatten eine Virushepatitis, seltenere Ursachen der Leberzirrhose waren kryptogen (7%), die primäre biliäre Cholangitis (PBC, 7%), die primäre sklerosierende Cholangitis (PSC, 2,3%), nichtalkoholische Fettlebererkrankung (2,3%) und Autoimmunhepatitis (2,3%). 79% der Patient:innen waren im Child-Pugh-Stadium B mit einem Durchschnittsscore von 7,7 Punkten, 21% waren im Child-Pugh-Stadium C mit Durchschnittsscore von 11 Punkten (Tabelle 1).

5.1.3. Gesamtüberleben

Die 6-Monats-Überlebensrate der Studienpopulation betrug 49% (21 Patient:innen), davon 48% Männer (10 Patienten) und 52% Frauen (11 Patientinnen).

Bei Verstorbenen lag der durchschnittliche MELD-Score bei 21,9 Punkten und der Child-Pugh-Score bei 9,1 Punkten, während diese Durchschnittsscores in nicht Verstorbenen bei 16,5 Punkten (MELD) bzw. bei 7,9 Punkten (Child-Pugh) lagen. Es zeigten sich in unserer Kohorte signifikante Unterschiede zwischen den Verstorbenen und nicht Verstorbenen hinsichtlich des MELD-Scores (Mann-Whitney-U Test, $p = 0,009$) sowie des Child-Pugh-Scores (Mann-Whitney-U Test, $p = 0,005$). Der durchschnittliche BMI der Verstorbenen (28 kg/m²) zeigte jedoch keinen signifikanten Unterschied zu dem von den nicht

Verstorbenen (25,2 kg/m²) (Mann-Whitney-U Test, p = 0,11). Schweregrad des Aszites zeigte im Durchschnitt einen signifikanten Unterschied zwischen Verstorbenen (1,4) und nicht Verstorbenen (0,8) (Mann-Whitney-U Test, p = 0,02).

5.2. Sarkopenie

5.2.1. Evaluation und Prävalenz der Sarkopenie

Drei verschiedene Klassifikationssysteme wurden zur Überprüfung der Sarkopenie herangezogen.

Der Klassifikation nach Prado et al. zufolge waren 65% der Studienpopulation (28 Patient:innen) sarkopen. Von diesen 28 sarkopenen Patient:innen verstarben 67% (19 Patient:innen) innerhalb von sechs Monaten nach early TIPS. Von den 15 nicht sarkopenen Patient:innen (35%) verstarben lediglich 2 Patient:innen (13%). Gemäß der Klassifikation nach Martin et al. wurden 67% der Studienpopulation (29 Patient:innen) als sarkopen eingestuft, von denen 66% innerhalb der ersten 6 Monate verstarben (19 Patient:innen). Von den 14 nicht sarkopenen Patient:innen (33%) verstarben lediglich 3 Patient:innen (21%). Eine durch Myosteatose definierte Sarkopenie konnte bei 44% (19 Patient:innen) der Studienkohorte nachgewiesen werden. Alle sarkopene Patient:innen verstarben innerhalb von 6 Monaten (100%). Von den 24 nicht sarkopenen Patient:innen verstarben lediglich 13% (3 Patient:innen). Es zeigte sich eine starke Korrelation zwischen Mortalität und Sarkopenie sowohl nach Prado et al. (Chi-quadrat-Test, p = 0,02) als auch nach Martin et al. (Chi-quadrat-Test, p = 0,005) und nach Myosteatose (Chi-quadrat-Test, p < 0,001).

Insgesamt 22 von 43 Patient:innen (51%) sind innerhalb von 6 Monaten nach early TIPS verstorben. Der durchschnittliche SMI betrug bei Verstorbenen 41,2 und bei nicht Verstorbenen 47,6 (Mann-Whitney-U Test, p = 0,06). Der mMRA in der Studienpopulation betrug bei Verstorbenen 25,2 HU und bei nicht Verstorbenen 40,1 HU (Mann-Whitney-U Test, p < 0,001). Von den Verstorbenen zeigten 20 (91%) nach Prado et al. sowie 19 (86%) nach Martin et al. und nach Myosteatose eine Sarkopenie. Von den nicht Verstorbenen hatten 8 (38%) nach Prado et al. und 10 (48%) nach Martin et al. eine Sarkopenie, eine Myosteatose lag jedoch bei diesen Patient:innen nicht vor.

5.2.2. Sarkopenie bei MELD- und Child-Pugh-Score

Der durchschnittliche MELD-Score lag gemäß der Klassifikation nach Prado bei sarkopenen Patient:innen bei 20,2 Punkten sowie bei nicht sarkopenen Patient:innen bei 17,5 Punkten. Nach Martin et al. betrug dieser Score in sarkopener Gruppe 20,2 Punkte und in nicht sarkopener Gruppe 17,2 Punkte. Der durchschnittliche MELD-Score betrug 22,6 Punkte bei Patient:innen mit Myosteatose

bzw. 16,6 Punkte bei Patient:innen ohne Myosteatoze. Es ergab sich weder nach Prado et al. (Mann-Whitney-U Test, $p = 0,26$) noch nach Martin et al. (Mann-Whitney-U Test, $p = 0,18$) ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorliegen von Sarkopenie und dem MELD-Score. Der Unterschied des MELD-Scores zwischen den Gruppen mit und ohne Sarkopenie zeigte sich lediglich anhand der Klassifikation nach Myosteatoze signifikant (Mann-Whitney-U Test $p = 0,004$).

Gemäß der Klassifikation nach Prado et al. lag der durchschnittliche Child-Pugh-Score bei 8,5 Punkten bei sarkopenen Patient:innen bzw. bei 8,4 Punkten bei nicht sarkopenen Patient:innen, nach Martin et al. betrug dieser Wert 8,6 Punkte in der sarkopenen Gruppe sowie 8,1 Punkte in der nicht sarkopenen Gruppe. Nach Myosteatoze lag der durchschnittliche Child-Pugh-Score bei 9,1 Punkten bei sarkopenen Patient:innen bzw. bei 8,0 Punkten bei nicht sarkopenen Patient:innen. Die Untersuchung der Gruppen mit und ohne Sarkopenie nach Prado et al. (Mann-Whitney-U Test, $p = 1$) sowie Martin et al. (Mann-Whitney-U Test, $p = 0,62$) zeigten zwar keinen signifikanten Unterschied im Hinblick auf den Child-Pugh-Score, aber zwischen diesen beiden Gruppen nach Myosteatoze konnte ein signifikanter Unterschied für Child-Pugh-Score festgestellt werden (Mann-Whitney-U Test, $p = 0,015$).

5.2.3. Sarkopenie und BMI

In der vorliegenden Arbeit hatten insgesamt 37% (16 Patient:innen) einen BMI zwischen 25 kg/m^2 und 30 kg/m^2 , während bei 19% (8 Patient:innen) der BMI bei $> 30 \text{ kg/m}^2$ lag. In der nach Prado et al. sarkopenen Gruppe wurde ein durchschnittlicher BMI von $25,5 \text{ kg/m}^2$ gezeigt, während dieser Wert in der nach Prado et al. nicht sarkopenen Gruppe bei $28,8 \text{ kg/m}^2$ lag. Bei nach Martin et al. sarkopenen Patient:innen wurde ein durchschnittlicher BMI von $25,4 \text{ kg/m}^2$ festgestellt, der durchschnittliche BMI lag bei nach Martin et al. nicht sarkopenen Patient:innen bei $29,2 \text{ kg/m}^2$. Nach Myosteatoze sarkopene Patient:innen hatten im Durchschnitt einen niedrigeren BMI als nach Myosteatoze nicht sarkopene Patient:innen ($25,5 \text{ kg/m}^2$ vs. $28,1 \text{ kg/m}^2$). Es zeigte sich weder nach Prado et al. noch nach Martin et al. noch nach Myosteatoze ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des BMI und Vorliegen der Sarkopenie (Mann-Whitney-U Test $p = 0,18$ bzw. $p = 0,11$ bzw. $p = 0,24$).

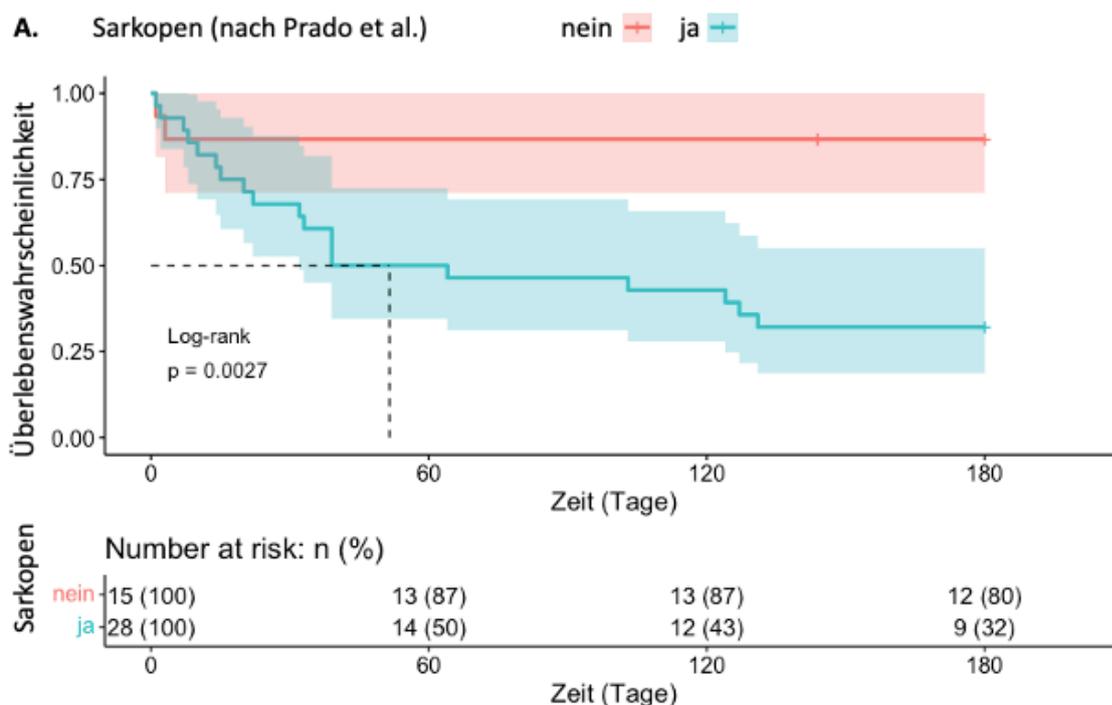
5.2.4. Sarkopenie und Aszites

Von 28 nach Prado et al. sarkopenen Patient:innen hatten 5 (18%) Grad I, 11 (39%) Grad II sowie 12 (43%) Grad III Aszites, während bei 15 nicht sarkopenen Patient:innen 6 (40%) Grad I, 6 (40%) Grad II und 3 (20%) Grad III Aszites festgestellt wurden (Tabelle 2). Von 29 nach Martin et al. sarkopenen Patient:innen zeigten 6 (21%) Grad I, 10 (34%) Grad II und 13 (45%) Grad III Aszites, während von 14

nicht sarkopenen Patient:innen 5 (36%) Grad I, 7 (50%) Grad II und 2 (14%) Grad III Aszites hatten (Tabelle 3). Von 19 Patient:innen mit Myosteatoze zeigten 2 (11%) Grad I, 7 (36%) Grad II und 10 (53%) Grad III Aszites, während von 24 Patient:innen ohne Myosteatoze 9 (37%) Grad I, 10 (42%) Grad II und 5 (21%) Grad III Aszites hatten (Tabelle 4). Weder nach der Klassifikation von Prado et al. noch nach Martin et al. ergab sich ein signifikanter Unterschied in Schweregrad des Aszites zwischen sarkopenen und nicht sarkopenen Gruppen (Chi-Quadrat-Test, $p = 0,139$ bzw. $p = 0,188$). Es ergab sich ein signifikanter Unterschied in Schweregrad des Aszites lediglich zwischen den Gruppen mit und ohne Myosteatoze (Chi-Quadrat-Test, $p = 0,046$).

5.2.5. Sarkopenie und Laborwerte

Laborchemisch wurden die Leberfunktionstests, Hämoglobin, Serumalbumin, Gesamtbilirubin, Harnstoff sowie Serumkreatinin bestimmt (Tabelle 5). In insgesamt 42 von 43 Patient:innen (98%) bestand zum Zeitpunkt der TIPS-Implantation eine Anämie. Der Serumalbuminspiegel und die Serumnatriumkonzentration waren lediglich bei 2 von 43 Patient:innen normwertig (5%). 15 von 24 Patient:innen (63%) ohne Myosteatoze besaßen eine normwertige AP. Hinsichtlich der Laborparameter konnten nach den Klassifikationen von Prado et al., Martin et al. oder Feng et al. (Myosteatoze) keine signifikanten Unterschiede zwischen sarkopenen und nicht-sarkopenen Gruppen festgestellt werden (Mann-Whitney-U Test, $p > 0,05$).



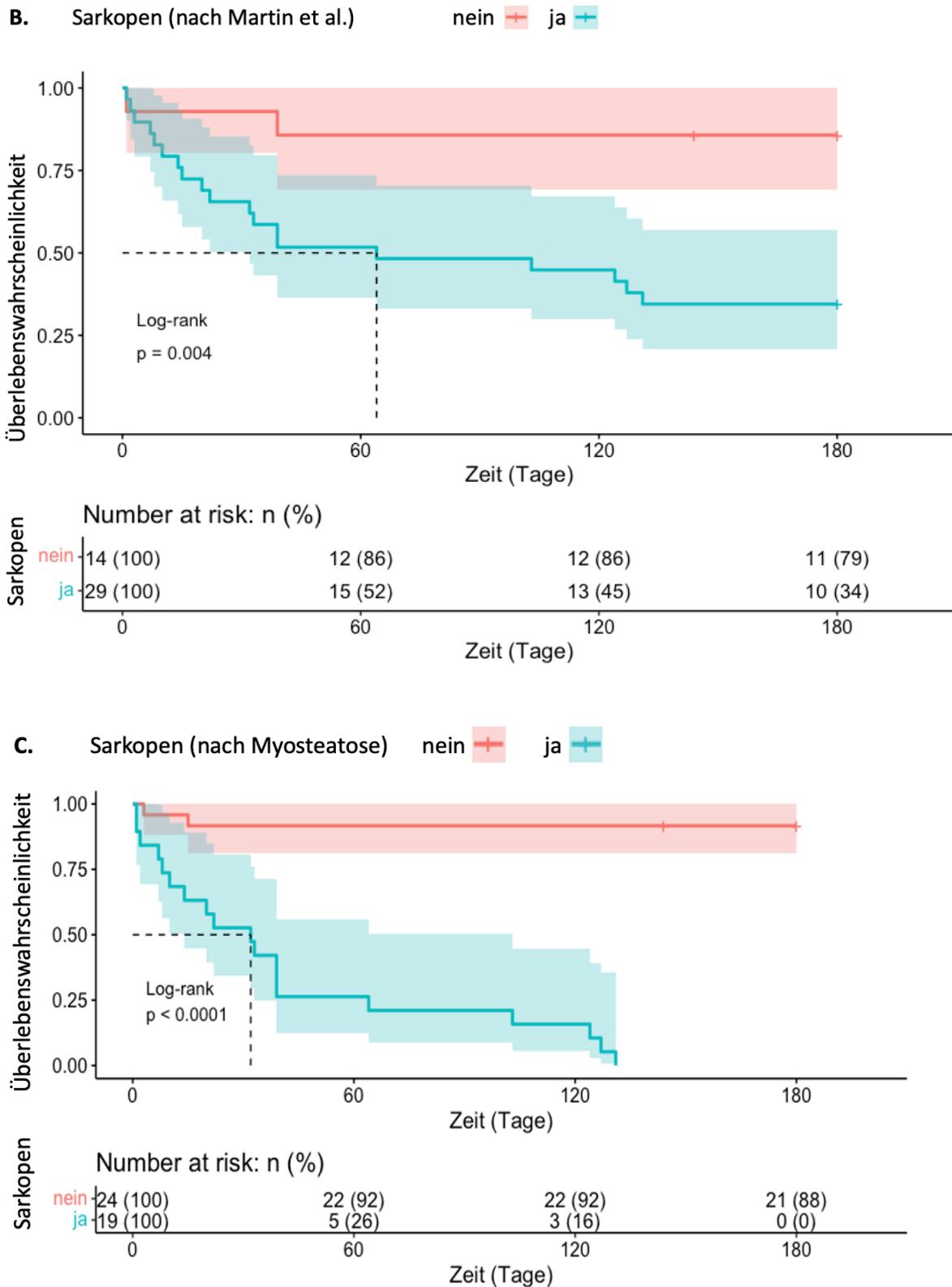


Abbildung 2. Kaplan-Meier-Plots zur Überlebenszeitanalyse. 6-Monatsüberleben von Patient:innen unterhalb und oberhalb des SMI-Cut-offs von Prado et al. (A) und von Martin et al. (B) sowie des mMRA-Cut-offs von Feng et al. (nach Myosteatose) (C). Nach allen drei Klassifikationen zeigte sich ein signifikant reduziertes Überleben sarkopener Patient:innen.

Tabelle 2: Sarkopenie nach Prado et al. in Zusammenhang mit der Mortalität

Eigenschaften	Sarkopen (nach Prado et al.)		Nicht sarkopen (nach Prado et al.)	
	verstorben, N = 20	nicht verstorben, N = 8	verstorben, N = 2	nicht verstorben, N = 13
Geschlecht				
männlich	13 (65%)	5 (63%)	1 (50%)	5 (38%)
weiblich	7 (35%)	3 (38%)	1 (50%)	8 (62%)
Alter	59 (50, 63)	59 (53, 66)	49 (46, 51)	44 (38, 61)
Child-Pugh-Score				
Klasse B	13 (65%)	8 (100%)	2 (100%)	11(85%)
Klasse C	7 (35%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (15%)
MELD-Score	23,0 (17,8, 25,8)	15,0 (12,0, 16,0)	17,5 (16,3, 18,8)	17,0 (14,0, 22,0)
Gewicht	78 (69, 85)	63 (59,73)	125 (113, 138)	80 (69, 88)
Größe	171 (166, 183)	173 (169, 180)	178 (174, 182)	172 (165, 180)
BMI	26,4 (24,5, 27,7)	20,4 (18,7, 23,6)	39,0 (33,9, 44,0)	26,3 (23,6, 29,1)
Aszites				
mäßig, gut therapierbar	1 (5,0%)	4 (50%)	1 (50%)	5 (38%)
massiv, therapieresistent	9 (45%)	2 (25%)	1 (50%)	5 (38%)
gering / nicht vorhanden	10 (50%)	2 (25%)	0 (0%)	3 (23%)
Hepatische Enzephalopathie				
Grad I-II	10 (50%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (15%)
Grad III-IV			0 (0%)	1 (7,7%)
keine	10 (50%)	8 (100%)	2 (100%)	10 (77%)
SMI	40 (35, 49)	37 (34, 42)	49 (48, 50)	54 (47, 58)
SMA	122 (101,152)	113 (101, 130)	155 (146, 165)	158 (133,168)
Mittlere MRA (HU)	24 (19, 31)	41 (39, 43)	35 (30, 41)	38 (36, 43)
Mittlere MRA reduziert				
ja	18 (90%)	0 (0%)	1 (50%)	0 (0%)
nein	2 (10%)	8 (100%)	1 (50%)	13 (100%)

N (%): Prozentwerte (%) neben den Zahlen geben den Anteil der Gesamtstichprobe an, der in die jeweilige Kategorie fällt. **Median** (IQR [Q1, Q3]): Die angegebenen Werte repräsentieren den Median der jeweiligen Daten. Die Zahlen in Klammern stellen den Interquartilsbereich (IQR) dar. **Mittelwert** (\pm SD): Bei normalverteilten Daten repräsentieren der Mittelwert und die Standardabweichung (SD) die zentralen Tendenzen und die Streuung der Daten. MELD-Score (Model for End-stage Liver Disease Score), BMI (Body-Mass-Index), SMI (Skeletal Muscle Index), SMA (Skeletal Muscle Area). MRA (Muscle Radiation Attenuation, Museldichte), HU (Hounsfield Unit).

Tabelle 3: Sarkopenie nach Martin et al. in Zusammenhang mit der Mortalität

Eigenschaften	Sarkopen (nach Martin et al.)		Nicht sarkopen (nach Martin et al.)	
	verstorben, N = 19	nicht verstorben, N = 10	verstorben, N = 3	nicht verstorben, N = 11
Geschlecht				
männlich	13 (68%)	5 (50%)	1 (33%)	5 (45%)
weiblich	6 (32%)	5 (50%)	2 (67%)	6 (55%)
Alter	13 (68%)	9 (90%)	2 (67%)	10 (91%)
Child-Pugh-Score				
Klasse B	13 (68%)	9 (90%)	2 (67%)	10 (91%)
Klasse C	6 (32%)	1 (10%)	1 (33%)	1 (9,1%)
MELD-Score	23,0 (18,0, 28,0)	15,5 (12,0, 17,0)	15,0 (14,0, 23,0)	16,0 (13,0, 24,0)
Gewicht	80 (69, 90)	65 (61, 73)	80 (69, 150)	86 (69, 100)
Größe	172 (165, 185)	175 (170, 180)	170 (166, 180)	170 (165, 180)
BMI	26,9 (23,9, 28,9)	21,6 (18,8, 23,5)	25,2 (24,7, 49,0)	26,5 (23,7, 34,4)
Aszites				
mäßig, gut therapierbar	1 (5%)	5 (50%)	1 (33%)	4 (36%)
massiv, therapieresistent	8 (42%)	2 (20%)	2 (67%)	5 (45%)
gering/nicht vorhanden	10 (53%)	3 (30%)	0 (0%)	2 (18%)
Hepatische Enzephalopathie				
Grad I-II	10 (53%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (18%)
Grad III-IV			0 (0%)	1 (9,1%)
keine	9 (47%)	10 (100%)	3 (100%)	8 (73%)
SMI	38 (34, 50)	39 (35, 42)	47 (43, 50)	57 (51, 58)
SMA	123 (98, 159)	123 (102, 133)	136 (102, 161)	160 (138, 193)
Mittlere MRA (HU)	24 (17, 31)	41 (39, 43)	33 (24, 38)	38 (36, 43)
Mittlere MRA reduziert				
ja	17 (89%)	0 (0%)	2 (67%)	0 (0%)
nein	2 (11%)	10 (100%)	1 (33%)	11 (100%)

N (%): Prozentwerte (%) neben den Zahlen geben den Anteil der Gesamtstichprobe an, der in die jeweilige Kategorie fällt. **Median** (IQR [Q1, Q3]): Die angegebenen Werte repräsentieren den Median der jeweiligen Daten. Die Zahlen in Klammern stellen den Interquartilsbereich (IQR) dar. **Mittelwert** (\pm SD): Bei normalverteilten Daten repräsentieren der Mittelwert und die Standardabweichung (SD) die zentralen Tendenzen und die Streuung der Daten. MELD-Score (Model for End-stage Liver Disease Score), BMI (Body-Mass-Index), SMI (Skeletal Muscle Index), SMA (Skeletal Muscle Area). MRA (Muscle Radiation Attenuation, Museldichte), HU (Hounsfield Unit).

Tabelle 4: Sarkopenie nach Myosteatose in Zusammenhang mit der Mortalität

Eigenschaften	Sarkopen (nach Myosteatose)		Nicht Sarkopen (nach Myosteatose)	
	verstorben, N = 19	nicht verstorben, N = 0	verstorben, N = 3	nicht verstorben, N = 21
Geschlecht				
männlich	13 (65%)	-	2 (67%)	10 (48%)
weiblich	7 (35%)	-	1 (33%)	11 (52%)
Alter	59 (50, 63)	-	57 (54, 59)	53 (42, 62)
Child-Pugh-Score				
Klasse B	13 (65%)	-	3 (100%)	19 (90%)
Klasse C	7 (35%)	-	0 (0%)	2 (9,5%)
MELD-Score	23,0 (17,8, 25,8)	-	18,0 (14,0, 20,0)	16,0 (13,0, 21,0)
Gewicht	78 (69, 85)	-	80 (69, 100)	73 (64, 86)
Größe	171 (166, 183)	-	170 (166, 186)	172 (165, 180)
BMI	26,4 (24,5, 27,7)	-	27,7 (25,2, 28,9)	23,7 (21,7, 28,0)
Aszites				
mäßig, gut therapierbar	1 (5%)	-	0 (0%)	9 (43%)
massiv, therapieresistent	9 (45%)	-	3 (100%)	7 (33%)
gering / nicht vorhanden	10 (53%)	-	0 (0%)	5 (24%)
Hepatische Enzephalopathie				
Grad I-II	10 (53%)	-	0 (0%)	2 (9,5%)
Grad III-IV	-	-	0 (0%)	1 (4,8%)
keine	9 (47%)	-	3 (100%)	18 (86%)
SMI	38 (34, 50)	-	43 (42, 50)	47 (41, 57)
SMA	129 (98, 159)	-	121 (102, 174)	138 (123, 160)
Mittlere MRA (HU)	24 (17, 31)	-	40 (33, 46)	39 (37, 43)

N (%): Prozentwerte (%) neben den Zahlen geben den Anteil der Gesamtstichprobe an, der in die jeweilige Kategorie fällt. **Median** (IQR [Q1, Q3]): Die angegebenen Werte repräsentieren den Median der jeweiligen Daten. Die Zahlen in Klammern stellen den Interquartilsbereich (IQR) dar. **Mittelwert** (\pm SD): Bei normalverteilten Daten repräsentieren der Mittelwert und die Standardabweichung (SD) die zentralen Tendenzen und die Streuung der Daten. MELD-Score (Model for End-stage Liver Disease Score), BMI (Body-Mass-Index), SMI (Skeletal Muscle Index), SMA (Skeletal Muscle Area). MRA (Muscle Radiation Attenuation, Museldichte), HU (Hounsfield Unit).

Tabelle 5 : Analyse der Laborwerte des untersuchten Kollektivs

Laborwerte	
Serumkreatinin (mg/dl)	1,00 (0,70, 1,72)
Serumnatrium (mmol/l)	139,0 (134,0, 142,0)
Serumalbumin (mg/dl)	20 (16, 26)
Harnstoff (mg/dl)	27 (16, 43)
AP (U/l)	92 (69, 152)
ASAT (U/l)	102 (62, 224)
ALAT (U/l)	47 (28, 111)
GGT (U/l)	58 (27, 122)
Hämoglobin (g/dl)	7,90 (7,30, 8,50)
Thrombozyten (Mrd./l)	71 (43, 114)
Gesamtbilirubin (mg/dl)	4 (2, 7)
Quick-Wert (%)	46,7 (± 16,1)
INR	1,4 (1,3, 2,1)

Median (IQR [Q1, Q3]): Die angegebenen Werte repräsentieren den Median der jeweiligen Daten. Die Zahlen in Klammern stellen den Interquartilsbereich (IQR) dar. **Mittelwert (± SD)**: Bei normalverteilten Daten repräsentieren der Mittelwert und die Standardabweichung (SD) die zentralen Tendenzen und die Streuung der Daten. AP (Alkalische Phosphatase), ASAT (Aspartat-Aminotransferase), ALAT (Alanin-Aminotransferase), GGT (Gamma-Glutamyltransferase).

Tabelle 6. Univariate und multivariate Coxregression: statistische Analyse der drei untersuchten Sarkopenie Modelle in Zusammenhang mit der Mortalität

Eigenschaften	Univariate Analyse			Multivariate Analyse		
	HR	95%-KI	p-wert	HR	95%-KI	p-wert
Alter	1,01	0,97-1,05	0,6			
Geschlecht	0,59	0,25-1,40	0,2			
BMI	1,06	1,00-1,13	0,056			
MELD-Score	1,1	1,03-1,18	0,003	0,97	0,89, 1,06	0,5
Child-Pugh-Score	1,4	1,10-1,78	0,007	1,39	0,90, 2,17	0,14
Sarkopenie nach Prado et al.	0,96	0,92-1,00	0,073			
Sarkopenie nach Martin et al.	7,51	1,74-32,3	0,007	1,26	0,11, 14,8	0,9
Sarkopenie nach Myosteatose	26,3	6,93-99,8	< 0,001	21,7	2,62, 179	0,004

BMI (Body-Mass-Index), MELD (Model for End-stage Liver Disease Score), 95%-KI (95%-Konfidenzintervall).

6. Diskussion

Sarkopenie ist eine häufige Komorbidität von Patient:innen mit Leberzirrhose, die mit einer erhöhten Mortalität assoziiert ist (Hanai et al. 2015). Ziel dieser Arbeit war es, anhand von CT-Untersuchungen die Prävalenz der Sarkopenie und Mortalität in Patient:innen zu ermitteln, die mit early TIPS behandelt wurden, und gleichzeitig zu untersuchen, ob in diesem Patientenkollektiv ein Zusammenhang zwischen der Sarkopenie und der Mortalität bestand. Zudem wurde untersucht, ob weitere Faktoren wie Alter, Geschlecht, BMI, und der Schweregrad der Zirrhose einen Einfluss auf die Mortalität hatten.

In der untersuchten Studienpopulation fand sich eine insgesamt hohe Prävalenz der Sarkopenie, die je nach Klassifikationssystem zwischen 44% (Sarkopenie nach Myosteatose) und 67% (Sarkopenie nach der Klassifikation von Martin et al.) variierte. Die Mortalität sarkopener Patient:innen war unabhängig von verwendetem Klassifikationssystem hoch (66% nach Martin et al., 100% nach Myosteatose) und höher als die von nicht sarkopenen Patient:innen. Faktoren wie Myosteatose und der Schweregrad der Lebererkrankung, evaluiert durch MELD-Score und Child-Pugh-Score, zeigten einen signifikanten Einfluss auf die Mortalität, wobei in der multivariaten Analyse lediglich das Vorliegen einer Myosteatose einen signifikanten Einfluss auf die Mortalität zeigte (Tabelle 6).

Die hohe Prävalenz der Sarkopenie der hier untersuchten Studienpopulation ist vergleichbar mit der von Vorarbeiten (Hanai et al. 2015; Montano-Loza et al. 2012). So betrug die Prävalenz der Sarkopenie in Patient:innen mit Leberzirrhose in einer Arbeit von Hanai et al. 68%, welche anhand der Klassifikation nach Prado et al. bestimmt wurde (Hanai et al. 2015). In einer Arbeit von Molwitz et al. aus 2022, in der die Klassifikation nach Martin et al. verwendet wurde, betrug die Prävalenz der Sarkopenie 69% (Kim and Jang 2015). Diese lag bei Patient:innen mit Leberzirrhose in einer retrospektiven Studie von Montano-Loza et al. aus 2014, die geschlechtsspezifische Grenzwerte für die Muskeldichte verwendete, bei 47% (Montano-Loza et al. 2014). In unserem Patientenkollektiv konnte eine ähnliche Sarkopenieprävalenz wie in den oben genannten Studien festgestellt werden, diese lag nach Prado et al. bei 65%, nach Martin et al. bei 67% und nach Myosteatose bei 44%. Die wesentlichen Unterschiede in der Prävalenz der Sarkopenie je nach Klassifikationssystem liegen möglicherweise darin, dass die Klassifikationen nach Prado et al. und Martin et al. auf der Muskelmasse basieren, während die Klassifikation nach Myosteatose sich auf die Muskeldichte fokussiert, die durch die Fettinfiltration der Muskelzellen variieren kann und somit die Muskelqualität in den Vordergrund stellt.

In der vorliegenden Arbeit zeigte sich eine insgesamt hohe Mortalität der Studienpopulation von 51% (22 von 43 Patient:innen). Diese lag deutlich höher als in einer Metaanalyse von Halabi et al. aus 2016, in der die Mortalität 16,9% (45 von 266 Patient:innen) betrug. In dieser Studie wurde jedoch der Zeitraum zwischen einer akuten Varizenblutung und early TIPS Implantation bis zu 5 Tage beschrieben, was sich von dem in der Literatur definierten und von uns angewandten Zeitabstand von 72 Stunden unterscheidet (Halabi et al. 2016). Außerdem wurden weitere, prognostisch wichtige Parameter, wie der Child-Pugh-Score und MELD-Score, in dieser Metaanalyse nicht berücksichtigt, wodurch ein objektiver Vergleich von beiden Patientenkohorten mit Berücksichtigung des Schweregrads der Leberzirrhose erschwert wird. In einer Studie von Bucsis et al. aus 2018 lag die Mortalitätsrate in Patient:innen mit Leberzirrhose nach early TIPS bei 24,5%, wobei in dieser Patientenkohorte der mediane MELD-Score (13,5 Punkte) geringer war als in unserem Kollektiv (18 Punkte), welcher die insgesamt höhere Morbidität der von uns untersuchten Studienpopulation erklären könnte. In einer randomisierten Studie von Garcia-Pagan et al. (García-Pagán et al. 2010) zeigte sich ebenfalls eine im Vergleich geringere Mortalität von 14% in Patient:innen mit early TIPS. Die Diskrepanz in der Mortalität zwischen unserer Studie und der Studie von Garcia-Pagan et al. könnte auf einen möglichen Selektionsbias zurückzuführen sein, der durch die Einschlusskriterien bedingt ist. Da in unserer Studie lediglich Patient:innen mit CT-Scans im periinterventionellen Zeitraum eingeschlossen wurden, könnten Patient:innen mit schwerem Krankheitsverlauf in unserer Studie überrepräsentiert sein.

In der untersuchten Studienpopulation war die Mortalität von sarkopenen Patient:innen deutlich erhöht gegenüber nicht sarkopenen Patient:innen. Die Klassifikation nach Prado et al. ($p = 0,002$) zeigte einen stärkeren Zusammenhang zwischen Sarkopenie und Mortalität als die Klassifikation nach Martin et al. ($p = 0,005$). Eine durch Myosteatose definierte Sarkopenie anhand der Cutoff-Werte von Feng et al. korrelierte in dem untersuchten Kollektiv am stärksten mit der Mortalitätsrate ($p < 0,0001$). In der multivariaten Analyse zeigte lediglich das Vorliegen einer Myosteatose einen signifikanten Einfluss auf die Mortalität ($p = 0,004$), Vorliegen einer Sarkopenie nach Prado et al. oder Martin et al. zeigte in der multivariaten Analyse keine Assoziation zur Mortalität ($p > 0,05$). Möglicherweise ist dieser Unterschied darauf zurückzuführen, dass die Muskelqualität die kurzfristigen Veränderungen der Körperzusammensetzung im Rahmen einer akuten Dekompensation, wie Flüssigkeitseinlagerungen in Form von Aszites und Anasarka, besser widerspiegelt und somit das kurzzeitige Überleben nach early TIPS besser prognostizieren kann.

Sarkopenie war auch in anderen Studien (Masuda et al. 2014; Giani et al. 2022), ein starker und unabhängiger Prädiktor der Mortalität bei Patient:innen mit Leberzirrhose. In der multivariaten Cox-Regressionsanalyse korrelierte die mMRA als einziger Parameter für Sarkopenie unabhängig und positiv mit der Mortalität, während SMA und SMI keine signifikante Korrelation mit der Mortalität aufwiesen. Das Ausmaß der Myosteatose korrelierte ebenfalls mit der Überlebenszeit. Diese Schlussfolgerung stimmt mit der Beobachtung ähnlicher Veröffentlichungen überein. In einer Studie von Gibson et al. zeigte die Myosteatose eine stärkere Korrelation mit der postoperativen Mortalität bei Patient:innen mit Rektumkarzinom als Sarkopenie definiert durch Vorliegen eines niedrigen SMI (Gibson et al. 2015). Eine weitere Studie von Kroenke et al. zeigte ebenfalls eine signifikante Assoziation zwischen Vorliegen einer Myosteatose und Mortalität unabhängig von der SMA (Kroenke et al. 2018). Eine Erklärung für die Assoziation der Myosteatose und Mortalität kann dadurch bedingt sein, dass bei der Bestimmung der mMRA der Effekt von intramuskulärem Fettgehalt und Ödembildung berücksichtigt werden. Hierdurch wird, anders als bei der Bestimmung von SMA und SMI, die Muskelqualität und nicht nur die -quantität berücksichtigt.

Insbesondere bei kritisch kranken Patient:innen ist das Vorliegen von intramuskulärem Fett und subkutanen Ödemen mit einer schlechten Prognose assoziiert (Baggerman et al. 2021). Zusätzlich kann es durch das Vorliegen intramuskulärer Ödeme zu einer Überschätzung der SMA kommen, da das Ödem von der tatsächlichen Muskelmasse nicht adäquat getrennt werden kann. Auch dies kann ursächlich für die schwächere Korrelation zwischen Sarkopenie und Mortalität bei Verwendung der SMA sein.

In der vorliegenden Arbeit hatten insgesamt 37% der Patient:innen einen BMI von $> 25 \text{ kg/m}^2$, was auf ein Übergewicht hinweist, während bei 19% eine Adipositas vorlag (BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$). Es konnte kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des BMI zwischen der sarkopenen und nicht sarkopenen Gruppe nach Prado et al., nach Martin et al. oder nach Myosteatose nachgewiesen werden ($p > 0,05$). Es zeigte sich keine signifikante Assoziation zwischen BMI und Mortalität ($p = 0,10$). Lediglich das Vorliegen eines BMI über 25 kg/m^2 korrelierte signifikant mit der Mortalität ($p = 0,048$). Dies steht im Widerspruch zu einer Studie von Hanai et al. mit ähnlichem Studienkollektiv, in der retrospektiv bei Patient:innen mit Leberzirrhose ein Zusammenhang zwischen der Mortalität und Vorliegen eines Übergewichtes gezeigt wurde, wobei die Patientenzahl (130) und das mediane Alter (64 Jahre) in der genannten Studie deutlich höher waren, was für die gegensätzliche Ergebnisse verantwortlich sein könnte (Hanai et al. 2015).

Die Ergebnisse unserer Studie zeigen auch einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Aszites und der Myosteatose ($p = 0,015$), während sich zwischen Schweregrad des Aszites und der Sarkopenie nach Prado et al. oder Martin et al. kein signifikanter Zusammenhang ergab ($p > 0,05$). Diese Beobachtungen deuten darauf hin, dass die Muskelqualität, jedoch nicht die Muskelmasse, mit Schweregrad des Aszites korreliert und legen nahe, dass die Muskelqualität einen besseren Überblick über den Allgemeinzustand der Patient:innen anbieten kann als die Muskelmasse.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit wiesen signifikante Unterschiede des Child-Pugh-Scores zwischen den Gruppen mit und ohne Myosteatose auf, wobei der durchschnittliche Child-Pugh-Score bei Patient:innen mit Myosteatose höher war als bei Patient:innen mit gesunder Muskeldichte ($p = 0,016$). Kein wesentlicher Unterschied des Child-Pugh-Scores konnte anhand der Sarkopenieklassifikation nach Prado et al. oder Martin et al. nachgewiesen werden ($p > 0,05$). In Übereinstimmung mit ähnlichen Vorarbeiten konnte hinsichtlich des durchschnittlichen Child-Pugh-Scores ebenfalls ein signifikanter Unterschied zwischen den Verstorbenen (9,1 Punkte) und den nicht Verstorbenen (7,9 Punkte) festgestellt werden ($p = 0,005$) (Jamil et al. 2022; Kumar et al. 2018).

Die Unterschiede des MELD-Scores waren ebenfalls lediglich zwischen den Gruppen mit und ohne Myosteatose ($p = 0,004$) signifikant. Bei der Analyse gemäß den Klassifikationen von Prado et al. und Martin et al. konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein von Sarkopenie und dem MELD-Score festgestellt werden ($p > 0,05$). Der MELD-Score zeigte einen stärkeren Zusammenhang mit der durch Myosteatose bestimmten Sarkopenie als der Child-Pugh-Score, zeigte jedoch in der multivariaten Analyse keine signifikante Korrelation mit der Mortalität. Lediglich in der univariaten Analyse konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem MELD-Score und der Mortalität festgestellt werden ($p = 0,004$). Dieses Ergebnis ist in Übereinstimmung mit den Schlussfolgerungen einer Studie von D'Amico et al. aus 2021, in der insgesamt bei 776 Patient:innen mit elektivem TIPS sowie 445 Patient:innen ohne TIPS der Zusammenhang zwischen dem MELD-Score und Mortalität untersucht wurde (D'Amico et al. 2021). In dieser Studie erwies sich die Trennschärfe des MELD-Scores als gering, wie durch die C-Statistiken von 0,70 (95%-KI: 0,62–0,78), 0,70 (95%-KI: 0,64–0,75) und 0,68 (95%-KI: 0,63–0,73) für die 3-, 6- und 12-Monats-Mortalität belegt. Auch Salerno et al. zeigten in einer retrospektiven Analyse von 140 Patient:innen mit Leberzirrhose, die einem TIPS unterzogen wurden, dass der MELD-Score das Mortalitätsrisiko nach TIPS-Anlage überschätzt und die Genauigkeit der Vorhersagekraft dieses Scores postinterventionell mit der Zeit abnimmt (Salerno et al. 2002). Eine Ursache für die eingeschränkte Vorhersagekraft des MELD-Scores könnte die begrenzte

Anzahl der im MELD-Score berücksichtigten Parametern sein, nämlich nur der Serumkreatinin-, der Gesamtbilirubin- und der INR-Wert, wodurch eine konkrete Einschätzung der Prognose bei early TIPS-Patient:innen möglicherweise in der akuten Konstellation erschwert ist. Zu einer ähnlichen Schlussfolgerung kamen ebenfalls Montano-Loza et al. in einer Studie aus 2015, wo der prognostische Wert des MELD-Scores ebenfalls eingeschränkt bewertet wurde, da dies den Ernährungsstatus nicht berücksichtigt, und gezeigt werden konnte, dass der prognostische Wert des MELD-Scores mit zusätzlicher Berücksichtigung des Muskelstatus verbessert werden kann (Montano-Loza et al. 2015).

Unsere Ergebnisse zeigen, dass die Mortalität in Patient:innen, die mittels early TIPS behandelt wurden, eng mit dem Vorliegen einer Sarkopenie zusammenhängt, welche sich durch eine reduzierte Muskelmasse oder -Dichte auszeichnet. Insbesondere die Korrelation zwischen Vorliegen einer Myosteatose und Mortalität weist darauf hin, dass die Muskeldichte bei der Prognose von early TIPS-Patient:innen möglicherweise eine wichtige Rolle spielt, welche über die traditionellen klinischen Parameter hinausgeht.

Die Ergebnisse unserer Arbeit weisen darauf hin, dass bei early TIPS-Patient:innen eine Integration von Sarkopeniediagnostik im klinischen Alltag dabei helfen könnte, um Risikopatient:innen frühzeitig zu erkennen, die im Verlauf möglicherweise von einer Intensivbetreuung profitieren würden. Insbesondere bei Risikopatient:innen sind weitere Maßnahmen zu ergreifen, um die Muskelqualität zu verbessern bzw. einen weiteren Muskelverfall oder eine Dichteminderung der Muskulatur durch verschiedene Ursachen wie Immobilisation, Mangelernährung und Malnutrition, entgegenzuwirken, was zu einer verbesserten Lebensqualität und Überlebensaussichten führen könnte. Aufgrund der zeitaufwändigen manuellen Segmentierung der abdominellen Skelettmuskulatur ist die Bestimmung der Muskelparameter im Rahmen der klinischen Routine jedoch schwer durchzuführen.

Zur Prädiktion der Mortalität bzw. eines Therapieversagens nach early TIPS wurden bisher keine Scores oder Parameter definiert. Zwar eignet sich der FIPS-Score zur Vorhersage der Mortalität nach TIPS-Anlage, zeigt jedoch eine eingeschränkte Aussagekraft bei Patient:innen, die nach einer AVB mittels early TIPS behandelt wurden (Bettinger et al. 2021). Obwohl die traditionellen Scores, MELD-Score und Child-Pugh-Score, für die Vorhersage der Prognose von Patient:innen mit Leberzirrhose verwendet werden, zeigte sich die Korrelation zwischen der Mortalität und diesen Scores bei early TIPS-Patient:innen in der multivariaten Analyse nicht signifikant (Peng et al. 2015). Dies kann ein Hinweis

darauf sein, dass diese etablierten Scores nur eingeschränkt für die Einschätzung von Patient:innen geeignet sind, die eine Behandlung mit Early-TIPS benötigen.

Das retrospektive Studiendesign sowie die geringe Fallzahl von 43 Patient:innen waren die wichtigsten Limitationen unserer Studie. Zukünftige Studien mit größeren Stichproben können dabei helfen, die Zusammenhänge zwischen dem MELD-Score, der Sarkopenie und der Mortalität zu validieren. Weitere prospektive Studien sind notwendig, um den Effekt der Sarkopenie auf die Mortalität zu überprüfen und die möglichen Auswirkungen einer Verbesserung der Muskelqualität bzw. -quantität auf die Lebensqualität und Überlebenszeit der early TIPS-Patient:innen zu evaluieren.

Zusammenfassend zeigt diese Studie, dass Sarkopenie, bestimmt durch niedrigen SMI und Vorliegen einer Myosteatose, ein unabhängiger prognostischer Faktor für die Mortalität von Patient:innen ist, die nach einer akuten gastroösophagealen Varizenblutung mittels early TIPS behandelt wurden. Sarkopene Patient:innen, die mittels early TIPS behandelt wurden, haben ein höheres Mortalitätsrisiko als nicht sarkopene Patient:innen, was zusätzliche Behandlungsanpassungen für sarkopenen Patient:innen nahelegt, um ihre Prognose nach early TIPS zu verbessern.

Die insgesamt hohe Mortalität bei Patient:innen mit dekompenzierter Leberzirrhose stellt nach wie vor eine große Herausforderung im medizinischen Alltag dar. Unsere Ergebnisse legen nahe, dass insbesondere durch die Myosteatose bedingte Sarkopenie einen wichtigen Einfluss auf die Mortalität hat. Neben den traditionellen Scores wie dem MELD- und Child-Pugh-Score könnte die Integration von Sarkopeniediagnostik in den klinischen Alltag eine präzise Risikostratifizierung in diesem Patientenkollektiv ermöglichen. Dadurch können die Risikopatient:innen rechtzeitig identifiziert werden, die von intensivierten therapeutischen Maßnahmen profitieren könnten, um die negative Auswirkungen von Myosteatose auf das Gesamtüberleben zu senken.

7. Zusammenfassung

Ziel dieser Studie war es, die Prävalenz der Sarkopenie in early TIPS Patient:innen zu erfassen und den Zusammenhang zwischen Sarkopenie und Mortalität in dieser Patientengruppe zu ermitteln.

Diese retrospektive, monozentrische Studie umfasste alle Patient:innen, die zwischen Januar 2015 und Juli 2022 in unserem Krankenhaus einem early TIPS unterzogen wurden (n= 43; 24 Männer, 19 Frauen; Durchschnittsalter (Standardabweichung) 54,4 (11,5) Jahre). Das Überleben der Patient:innen wurde über sechs Monate nach der Implantation eines early TIPS überwacht. Der Skelettmuskelindex (SMI) und die Muskeldichte (mMRA) wurden anhand der gesamten Skelettmuskelfläche auf Höhe des dritten Lendenwirbels in Computertomographiebilder ermittelt. Die Patient:innen wurden als sarkopen eingestuft, wenn der SMI unter $52,4 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ bei Männern und unter $38,5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ bei Frauen lag. Die statistischen Analysen wurden anhand von Kaplan-Meier-Kurven und einer multivariaten Cox-Regressionsanalyse durchgeführt. Als unabhängige Variablen wurden das Alter der Patienten, die mittlere Muskelstrahlungsabschwächung (mMRA), der Model for the Endstage of Liver Disease-Score (MELD-Score) und der Child-Pugh-Score einbezogen.

Von allen Patient:innen wurden 29/43 als sarkopen eingestuft (67%; 19 Männer; 10 Frauen). Die Gesamtmortalität über sechs Monate betrug 22/43 (51%; 14 Männer; 8 Frauen). Bei den sarkopenen Patient:innen lag die Sterblichkeit bei 72%, während diese in der nicht sarkopenen Gruppe 7% betrug. Die multivariate Cox-Regressionsanalyse ergab einen signifikanten Zusammenhang zwischen Mortalität und Sarkopenie (HR = 6,65; 95%-KI: 1,13-39,2; p = 0,036) und niedrigem mMRA (HR = 0,95; 95%-KI: 0,91-0,99; p = 0,025). Für das Alter der Patienten, den MELD-Score, den Taillenumfang oder den Child-Pugh-Score wurde kein signifikanter Einfluss auf die Mortalität festgestellt (alle p > 0,05).

Zusammenfassend zeigt diese Studie, dass Sarkopenie, bestimmt durch den SMI und einen niedrigen mMRA-Wert, ein unabhängiger prognostischer Faktor für die Mortalität der Patient:innen ist, die nach einer akuten gastroösophagealen Varizenblutung mittels early TIPS behandelt wurden. Sarkopene Patient:innen, die mittels early TIPS behandelt wurden, haben ein höheres Mortalitätsrisiko als nicht sarkopene Patient:innen, was zusätzliche Behandlungsanpassungen für sarkopenen Patient:innen nahelegt, um ihre Prognose nach early TIPS zu verbessern.

8. Summary

The purpose of this study was to estimate the prevalence of sarcopenia in early TIPS patients and to evaluate the association between sarcopenia and mortality in this patient group.

This retrospective monocentric study included all patients who underwent early TIPS at our hospital between January 2015 and July 2022 (n= 43; 24 male, 19 female; mean age (standard deviation) 54.4 (11.5) years). Patient survival was monitored over six months after implantation of early TIPS. The skeletal muscle index (SMI) and the mean muscle radiation attenuation (mMRA) were assessed based on the whole skeletal muscle area at the height of the third lumbar vertebra in cross-sectional computer tomography images. Patients were classified as sarcopenic below a SMI of 52.4 cm²/m² in men and 38.5 cm²/m² in women. Statistical analyses were performed using Kaplan-Meier plots and multivariate Cox regression analysis. Patient age, mean muscle radiation attenuation (mMRA), Model for the Endstage of Liver Disease-Score (MELD-Score), waist circumference and Child-Pugh-Score were included as independent variables.

Among all patients, 29/43 were classified as sarcopenic (67%; 19 male; 10 female). Overall mortality over six months was 22/43 (51%; 14 male; 8 female). In sarcopenic patients, mortality was 72%, while mortality in the non-sarcopenic group was 7%. Multivariate Cox regression analysis revealed a significant association between mortality and sarcopenia (HR= 6.65; 95% confidence interval (CI) 1.13-39.2; p= 0.036) and low mMRA (HR= 0,95; 95%-CI: 0.91-0.99; p= 0.025). No significant influence on mortality was identified for patient age, MELD-Score, waist circumference or Child-Pugh-Score (all p> 0.05).

In conclusion this study shows that sarcopenia as determined by SMI and low mMRA is a prognostic factor for mortality in patients who undergo early TIPS. Sarcopenic patients who undergo early TIPS have a higher risk of mortality than non-sarcopenic patients, suggesting additional treatment adjustments in sarcopenic patients to improve their outcome after early TIPS.

9. Abkürzungsverzeichnis

ALAT: Alanin-Aminotransferasen

AP: Alkalische Phosphotase

ASAT: Alanin-Aminotransferasen

AVB: Akute Varizenblutung

BMI: Body-Mass-Index

CI: Konfidenzintervall

CLD: Chronic liver disease

CLIF-C AD: Chronic Liver Failure Consortium acute decompensation

CT: Computertomographie

EWGSOP: European Working Group on Sarcopenia in Older People

FIPS: Freiburg Index of post-TIPS survival

GGT: Gamma-Glutamyl-Transferase

HBV: virale Hepatitis-B

HCV: virale Hepatitis-C

HE: Hepatische Enzephalopathie

HCC: Hepatozelluläres Karzinom

HVPg: hepatic venous pressure gradient

HU: Hounsfield Unit

INR: International Normalised Ratio

ISHEN: International Society of Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism

L3: Dritter Lendenwirbelkörper

MELD-Score: Model for End-stage Liver Disease Score

mmHg: Millimeter Quecksilbersäule

mMRA: mittlere Muskeldichte (Muscle Radiation Attenuation)

MRT: Magnetresonanztomographie

OR: Odds Ratio

NASH: nichtalkoholische Steatohepatitis

PEM: Protein-Energie-Mangelernährung

PMT: Psoasmuskeldicke (Psoas muscle thickness)

RAAS: Renin-Angiotensin-Aldosteron-System

SMA: Skelettmuskelfläche (Skeletal Muscle Area)

SMI: Skelettmuskelindex (Skeletal Muscle Index)

TIPS: Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt

WHC: West Haven Kriterien (West Haven Criteria)

10. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Analyse der abdominellen Skelettmuskulatur

Abbildung 2. Kaplan-Meier-Plots zur Überlebenszeitanalyse

11. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Deskriptive Analyse der demographischen Eigenschaften der Studienpopulation

Tabelle 2. Sarkopenie nach Prado et al. in Zusammenhang mit der Mortalität

Tabelle 3. Sarkopenie nach Martin et al. in Zusammenhang mit der Mortalität

Tabelle 4. Sarkopenie nach Myosteatose in Zusammenhang mit der Mortalität

Tabelle 5. Analyse der Laborwerte des untersuchten Kollektivs

Tabelle 6. Univariate und multivariate Coxregression: statistische Analyse der drei untersuchten Sarkopenie Modelle in Zusammenhang mit der Mortalität

12. Literaturverzeichnis

- Adebayo, D., S. F. Neong, and F. Wong. 2019. 'Refractory Ascites in Liver Cirrhosis', *Am J Gastroenterol*, 114: 40-47.
- Aishima, Shinichi, Yousuke Kuroda, Yunosuke Nishihara, Kenichi Taguchi, Tomoharu Yoshizumi, Akinobu Taketomi, Yoshihiko Maehara, and Masazumi Tsuneyoshi. 2006. 'Characteristic differences according to the cirrhotic pattern of advanced primary biliary cirrhosis: Macronodular cirrhosis indicates slow progression', *Hepatology Research*, 36: 188-94.
- Aithal, G. P., N. Palaniyappan, L. China, S. Härmälä, L. Macken, J. M. Ryan, E. A. Wilkes, K. Moore, J. A. Leithead, P. C. Hayes, A. J. O'Brien, and S. Verma. 2021. 'Guidelines on the management of ascites in cirrhosis', *Gut*, 70: 9-29.
- Alberino, F., A. Gatta, P. Amodio, C. Merkel, L. Di Pascoli, G. Boffo, and L. Caregaro. 2001. 'Nutrition and survival in patients with liver cirrhosis', *Nutrition*, 17: 445-50.
- Albers, I., H. Hartmann, J. Bircher, and W. Creutzfeldt. 1989. 'Superiority of the Child-Pugh classification to quantitative liver function tests for assessing prognosis of liver cirrhosis', *Scand J Gastroenterol*, 24: 269-76.
- Amodio, P., S. Montagnese, A. Gatta, and M. Y. Morgan. 2004. 'Characteristics of minimal hepatic encephalopathy', *Metab Brain Dis*, 19: 253-67.
- Angeli, Paolo et al. 2018. 'EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis', *J Hepatol*, 69: 406-60.
- Anthony PP, Ishak KG, et al. . 1978. 'The morphology of cirrhosis. Working group sponsored by the World Health Organization.', *Journal of Clinical Pathology*.
- Arroyo, V., P. Ginès, A. L. Gerbes, F. J. Dudley, P. Gentilini, G. Laffi, T. B. Reynolds, H. Ring-Larsen, and J. Schölmerich. 1996. 'Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. International Ascites Club', *Hepatology*, 23: 164-76.
- Augustin, S., L. Muntaner, J. T. Altamirano, A. González, E. Saperas, J. Dot, M. Abu-Suboh, J. R. Armengol, J. R. Malagelada, R. Esteban, J. Guardia, and J. Genescà. 2009. 'Predicting early mortality after acute variceal hemorrhage based on classification and regression tree analysis', *Clin Gastroenterol Hepatol*, 7: 1347-54.
- Azoulay D, Castaing D, Majno P, Saliba F, Ichai P, Smail A, et al. 2001. 'Salvage transjugular intrahepatic portosystemic shunt for uncontrolled variceal bleeding in patients with decompensated cirrhosis', *Journal of Hepatology*, 35.
- Baggerman, M. R., D. P. J. van Dijk, B. Winkens, R. M. Schnabel, R. J. J. van Gassel, M. E. Bol, F. C. Bakers, S. W. M. Olde Damink, and M. C. G. van de Poll. 2021. 'Edema in critically ill patients leads to overestimation of skeletal muscle mass measurements using computed tomography scans', *Nutrition*, 89: 111238.
- Bajaj, J. S., J. Cordoba, K. D. Mullen, P. Amodio, D. L. Shawcross, R. F. Butterworth, and M. Y. Morgan. 2011. 'Review article: the design of clinical trials in hepatic encephalopathy-an International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism (ISHEN) consensus statement', *Aliment Pharmacol Ther*, 33: 739-47.
- Bajaj, J. S., K. Saeian, C. M. Schubert, M. Hafeezullah, J. Franco, R. R. Varma, D. P. Gibson, R. G. Hoffmann, R. T. Stravitz, D. M. Heuman, R. K. Sterling, M. Shiffman, A. Topaz, S. Boyett, D. Bell, and A. J. Sanyal. 2009. 'Minimal hepatic encephalopathy is associated with motor vehicle crashes: the reality beyond the driving test', *Hepatology*, 50: 1175-83.

- Beaudart, C., E. McCloskey, O. Bruyère, M. Cesari, Y. Rolland, R. Rizzoli, I. Araujo de Carvalho, J. Amuthavalli Thiyagarajan, I. Bautmans, M. C. Bertièrre, M. L. Brandi, N. M. Al-Daghri, N. Burlet, E. Cavalier, F. Cerreta, A. Cherubini, R. Fielding, E. Gielen, F. Landi, J. Petermans, J. Y. Reginster, M. Visser, J. Kanis, and C. Cooper. 2016. 'Sarcopenia in daily practice: assessment and management', *BMC Geriatr*, 16: 170.
- Bernardi, M., G. Laffi, M. Salvagnini, G. Azzena, S. Bonato, F. Marra, F. Trevisani, G. Gasbarrini, R. Naccarato, and P. Gentilini. 1993. 'Efficacy and safety of the stepped care medical treatment of ascites in liver cirrhosis: a randomized controlled clinical trial comparing two diets with different sodium content', *Liver*, 13: 156-62.
- Bernardi, Mauro, Richard Moreau, Paolo Angeli, Bernd Schnabl, and Vicente Arroyo. 2015. 'Mechanisms of decompensation and organ failure in cirrhosis: From peripheral arterial vasodilation to systemic inflammation hypothesis', *Journal of Hepatology*, 63: 1272-84.
- Berzigotti A., Tsochatzis E., Boursier J., Castera L., Cazzagon N., Friedrich-Rust M., Petta S., Thiele M. 2021. 'EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis - 2021 update', *J Hepatol*, 75: 659-89.
- Bettinger, D., L. Sturm, L. Pfaff, F. Hahn, R. Kloeckner, L. Volkwein, M. Praktiknjo, Y. Lv, G. Han, J. P. Huber, T. Boettler, M. Reincke, C. Klinger, K. Caca, H. Heinzow, L. L. Seifert, K. H. Weiss, C. Rupp, F. Piecha, J. Kluwe, A. Zipprich, H. Luxenburger, C. Neumann-Haefelin, A. Schmidt, C. Jansen, C. Meyer, F. E. Uschner, M. J. Brol, J. Trebicka, M. Rössle, R. Thimme, and M. Schultheiss. 2021. 'Refining prediction of survival after TIPS with the novel Freiburg index of post-TIPS survival', *J Hepatol*, 74: 1362-72.
- Bettinger, D., R. Thimme, and M. Schultheiß. 2022. 'Implantation of transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS): indication and patient selection', *Curr Opin Gastroenterol*, 38: 221-29.
- Body, Samantha, Marjolein A. P. Ligthart, Saqib Rahman, James Ward, Peter May-Miller, Philip H. Pucher, Nathan J. Curtis, and Malcolm A. West. 2022. 'Sarcopenia and Myosteatosis Predict Adverse Outcomes After Emergency Laparotomy: A Multi-center Observational Cohort Study', *Annals of Surgery*, 275: 1103-11.
- Boyer, T. D., and Z. J. Haskal. 2010. 'The Role of Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt (TIPS) in the Management of Portal Hypertension: update 2009', *Hepatology*, 51: 306.
- Bucsics, T., M. Schoder, M. Diermayr, M. Feldner-Busztin, N. Goeschl, D. Bauer, P. Schwabl, M. Mandorfer, B. Angermayr, M. Cejna, A. Ferlitsch, W. Sieghart, M. Trauner, M. Peck-Radosavljevic, J. Karner, F. Karnel, and T. Reiberger. 2018. 'Transjugular intrahepatic portosystemic shunts (TIPS) for the prevention of variceal re-bleeding - A two decades experience', *PLoS One*, 13: e0189414.
- Bureau, C., J. C. Garcia Pagan, G. P. Layrargues, S. Metivier, P. Bellot, P. Perreault, P. Otal, J. G. Abraldes, J. M. Peron, H. Rousseau, J. Bosch, and J. P. Vinel. 2007. 'Patency of stents covered with polytetrafluoroethylene in patients treated by transjugular intrahepatic portosystemic shunts: long-term results of a randomized multicentre study', *Liver Int*, 27: 742-7.
- Burgener, F. A., and O. H. Gutierrez. 1988. 'Experimental intrahepatic portocaval shunts created in portal hypertension by balloon angioplasty catheters', *Invest Radiol*, 23: 24-9.
- Burrell, Marta, Josep M. Llovet, Carmen Ayuso, Carmela Iglesias, Margarita Sala, Rosa Miquel, Teresa Caralt, Juan Ramon Ayuso, Manel Solé, Marcelo Sanchez, Concepció Brú, and

- Jordi Bruix. 2003. 'MRI angiography is superior to helical CT for detection of HCC prior to liver transplantation: An explant correlation', *Hepatology*, 38: 1034-42.
- Cabré, Eduard, and Miquel A. Gassull. 1998. 'Nutrition in chronic liver disease and liver transplantation', *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, 1.
- Cárdenas, A., and V. Arroyo. 2003. 'Mechanisms of water and sodium retention in cirrhosis and the pathogenesis of ascites', *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 17: 607-22.
- Chang, S. F., and P. L. Lin. 2016. 'Systematic Literature Review and Meta-Analysis of the Association of Sarcopenia With Mortality', *Worldviews Evid Based Nurs*, 13: 153-62.
- Chianca, V., D. Albano, C. Messina, S. Gitto, G. Ruffo, S. Guarino, F. Del Grande, and L. M. Sconfienza. 2022. 'Sarcopenia: imaging assessment and clinical application', *Abdom Radiol (NY)*, 47: 3205-16.
- Colapinto, R. F., R. D. Stronell, S. J. Birch, B. Langer, L. M. Blendis, P. D. Greig, and T. Gilas. 1982. 'Creation of an intrahepatic portosystemic shunt with a Grüntzig balloon catheter', *Can Med Assoc J*, 126: 267-8.
- Cruz-Jentoft, A. J., J. P. Baeyens, J. M. Bauer, Y. Boirie, T. Cederholm, F. Landi, F. C. Martin, J. P. Michel, Y. Rolland, S. M. Schneider, E. Topinková, M. Vandewoude, and M. Zamboni. 2010. 'Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People', *Age Ageing*, 39: 412-23.
- Cruz-Jentoft, A. J., G. Bahat, J. Bauer, Y. Boirie, O. Bruyère, T. Cederholm, C. Cooper, F. Landi, Y. Rolland, A. A. Sayer, S. M. Schneider, C. C. Sieber, E. Topinkova, M. Vandewoude, M. Visser, and M. Zamboni. 2019. 'Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis', *Age Ageing*, 48: 16-31.
- Cruz-Jentoft, A. J., and A. A. Sayer. 2019. 'Sarcopenia', *Lancet*, 393: 2636-46.
- Cura, M., A. Cura, R. Suri, F. El-Merhi, J. Lopera, and G. Kroma. 2008. 'Causes of TIPS dysfunction', *AJR Am J Roentgenol*, 191: 1751-7.
- D Lebec, P Sogni, V Vilgrain. 1997. 'Evaluation of patients with portal hypertension', *Baillière's Clinical Gastroenterology*, 11: 221-41.
- D'Amico G, Luca A. 1997. ' Natural history. Clinical-haemodynamic correlations. Prediction of the risk of bleeding. Baillieres Clin Gastroenterol. 1997 ', *Baillieres Clin Gastroenterol.*, Jun;11(2):243-56.
- D'Amico, G., G. Garcia-Tsao, and L. Pagliaro. 2006. 'Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies', *J Hepatol*, 44: 217-31.
- D'Amico, G., A. Morabito, M. D'Amico, L. Pasta, G. Malizia, P. Rebora, and M. G. Valsecchi. 2018. 'Clinical states of cirrhosis and competing risks', *J Hepatol*, 68: 563-76.
- D'Amico, G., L. Pasta, A. Morabito, M. D'Amico, M. Caltagirone, G. Malizia, F. Tinè, G. Giannuoli, M. Traina, G. Vizzini, F. Politi, A. Luca, R. Virdone, A. Licata, and L. Pagliaro. 2014. 'Competing risks and prognostic stages of cirrhosis: a 25-year inception cohort study of 494 patients', *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 39: 1180-93.
- D'Amico, Gennaro, Luigi Maruzzelli, Aldo Airoidi, Ioannis Petridis, Giulia Tosetti, Antonio Rampoldi, Mario D'Amico, Roberto Miraglia, Stella De Nicola, Vincenzo La Mura, Marco Solcia, Riccardo Volpes, Giovanni Perricone, Cristiano Sgrazzutti, Angelo Vanzulli, Massimo Primignani, Angelo Luca, Giuseppe Malizia, Alessandro Federico, Marcello Dallio, Angelo Andriulli, Angelo Iacobellis, Luigi Addario, Matteo Garcovich, Antonio Gasbarrini, Luchino Chessa, Francesco Salerno, Giulia Gobbo, Manuela Merli, Lorenzo Ridola, Gianluca Svegliati Baroni, Giuseppe Tarantino, Nicola Caporaso, Filomena Morisco, Pietro Pozzoni, Agostino Colli, and Luca Saverio Belli.

2021. 'Performance of the model for end-stage liver disease score for mortality prediction and the potential role of etiology', *Journal of Hepatology*, 75: 1355-66.
- de Franchis, R. 2005. 'Evolving consensus in portal hypertension. Report of the Baveno IV consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension', *J Hepatol*, 43: 167-76.
- de Franchis, Roberto, Jaime Bosch, Guadalupe Garcia-Tsao, Thomas Reiberger, Cristina Ripoll, Juan G. Abraldes, Agustin Albillos, Anna Baiges, Jasmohan Bajaj, Rafael Bañares, Marta Barrufet, Lina Benajiba, Annalisa Berzigotti, Christophe Bureau, Vincenza Calvaruso, Andres Cardenas, Gennaro D'Amico, Andrea De Gottardi, Alessandra Dell'Era, Angels Escorsell, Jonathan Fallowfield, Hector Ferral, Sven Francque, Ron Gaba, Juan Carlos Garcia-Pagàn, Joan Genescà, Susana Gomes Rodrigues, Jordi Gracia-Sancho, Guogong Han, Virginia Hernandez-Gea, Jidong Jia, Jean Jacques Kiladjian, Aleksander Krag, Wim Laleman, Vincenzo La Mura, Sabela Lens, Xuefeng Luo, Mattias Mandorfer, Sarwa Darwish Murad, Valerie Paradis, David Patch, Salvatore Piano, Massimo Pinzani, Aurelie Plessier, Massimo Primignani, Bogdan Procopet, Pierre Emmanuel Rautou, Marika Rudler, Shiv K. Sarin, Filippo Schepis, Marco Senzolo, Vijay Shah, Akash Shukla, Puneeta Tandon, Luis Tellez, Dominique Thabut, Maja Thiele, Jonel Trebicka, Dhiraj Tripathi, Emmanouil Tsochatzis, Laura Turco, Fanny Turon, Dominique Valla, Candid Villanueva, Ian Wanless, and Hitoshi Yoshiji. 2022. 'Baveno VII – Renewing consensus in portal hypertension', *Journal of Hepatology*, 76: 959-74.
- de Lédinghen, Victor, David Laharie, Robin Lecesne, Brigitte Le Bail, Maria Winnock, Pierre-Henri Bernard, Jean Saric, Patrice Couzigou, Charles Balabaud, Paulette Bioulac-Sage, and Jacques Drouillard. 2002. 'Detection of nodules in liver cirrhosis: spiral computed tomography or magnetic resonance imaging? A prospective study of 88 nodules in 34 patients', *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 14.
- Detlef Schuppan, Nezam H. Afdhal. 2008. '<Liver Cirrhosis Detlef Schuppan, Nezam H. Afdhal.pdf>', *Lancet Gastroenterol Hepatol*.
- Di Lelio A, Cestari C, Lomazzi A, Beretta L. . 1989. 'Cirrhosis: diagnosis with sonographic study of the liver surface. ', *Radiology*, 172(2): 389-92.
- Dobbermann, Henrike, Rainer Günther, and Jens Marquardt. 2021. 'Ernährung bei chronischen Lebererkrankungen', *Aktuelle Ernährungsmedizin*, 46: 109-26.
- Ducoin, H., J. El-Khoury, H. Rousseau, K. Barange, J. Peron, M. Pierragi, J. Rumeau, J. Pascal, J. Vinel, and F. Joffre. 1997. 'Histopathologic analysis of transjugular intrahepatic portosystemic shunts', *Hepatology*, 25: 1064-69.
- Ebadi, M., R. A. Bhanji, A. R. Dunichand-Hoedl, V. C. Mazurak, V. E. Baracos, and A. J. Montano-Loza. 2020. 'Sarcopenia Severity Based on Computed Tomography Image Analysis in Patients with Cirrhosis', *Nutrients*, 12.
- Felipo, V. 2013. 'Hepatic encephalopathy: effects of liver failure on brain function', *Nat Rev Neurosci*, 14: 851-8.
- Feng, Z., P. Rong, M. Luo, X. Sun, and W. Wang. 2019. 'Influence of Methods Used to Establish Sarcopenia Cutoff Values for Skeletal Muscle Measures Using Unenhanced and Contrast-Enhanced Computed Tomography Images', *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 43: 1028-36.
- Fidelman, N., S. W. Kwan, J. M. LaBerge, R. L. Gordon, E. J. Ring, and R. K. Kerlan, Jr. 2012. 'The transjugular intrahepatic portosystemic shunt: an update', *AJR Am J Roentgenol*, 199: 746-55.

- Fuchs, G., Y. R. Chretien, J. Mario, S. Do, M. Eikermann, B. Liu, K. Yang, and F. J. Fintelmann. 2018. 'Quantifying the effect of slice thickness, intravenous contrast and tube current on muscle segmentation: Implications for body composition analysis', *Eur Radiol*, 28: 2455-63.
- Gaiani S, Gramantieri L, Venturoli N, Piscaglia F, Siringo S, D'Errico A, Zironi G, Grigioni W, Bolondi L. . 1997. 'What is the criterion for differentiating chronic hepatitis from compensated cirrhosis? A prospective study comparing ultrasonography and percutaneous liver biopsy. ', *Journal of Hepatology*, 27(6) 979–85.
- Gairing, S. J., L. Müller, R. Kloeckner, P. R. Galle, and C. Labenz. 2022. 'Review article: post-TIPSS hepatic encephalopathy-current knowledge and future perspectives', *Aliment Pharmacol Ther*, 55: 1265-76.
- García-Pagán, J. C., K. Caca, C. Bureau, W. Laleman, B. Appenrodt, A. Luca, J. G. Abraldes, F. Nevens, J. P. Vinel, J. Mössner, and J. Bosch. 2010. 'Early use of TIPS in patients with cirrhosis and variceal bleeding', *N Engl J Med*, 362: 2370-9.
- García-Pagán, J. C., M. Di Pascoli, K. Caca, W. Laleman, C. Bureau, B. Appenrodt, A. Luca, A. Zipprich, J. G. Abraldes, F. Nevens, J. P. Vinel, T. Sauerbruch, and J. Bosch. 2013. 'Use of early-TIPS for high-risk variceal bleeding: results of a post-RCT surveillance study', *J Hepatol*, 58: 45-50.
- García-Pagán, J. C., J. Gracia-Sancho, and J. Bosch. 2012. 'Functional aspects on the pathophysiology of portal hypertension in cirrhosis', *J Hepatol*, 57: 458-61.
- García-Pagán, Juan Carlos, Saad Saffo, Mattias Mandorfer, and Guadalupe Garcia-Tsao. 2020. 'Where does TIPS fit in the management of patients with cirrhosis?', *JHEP Reports*, 2: 100122.
- García-Tsao, G. 2001. 'Current management of the complications of cirrhosis and portal hypertension: variceal hemorrhage, ascites, and spontaneous bacterial peritonitis', *Gastroenterology*, 120: 726-48.
- García-Tsao, G., S. Friedman, J. Iredale, and M. Pinzani. 2010. 'Now there are many (stages) where before there was one: In search of a pathophysiological classification of cirrhosis', *Hepatology*, 51: 1445-9.
- García-Tsao, G., R. J. Groszmann, R. L. Fisher, H. O. Conn, C. E. Atterbury, and M. Glickman. 1985. 'Portal pressure, presence of gastroesophageal varices and variceal bleeding', *Hepatology*, 5: 419-24.
- García-Tsao, G., A. J. Sanyal, N. D. Grace, W. Carey, Diseases Practice Guidelines Committee of the American Association for the Study of Liver, and Gastroenterology Practice Parameters Committee of the American College of. 2007. 'Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis', *Hepatology*, 46: 922-38.
- Gee, Young, Geong, Sun Kang, Chang Min Lee, and Antonio Burgio. 2019. 'An updated review on the epidemiology, pathophysiology, etiology, and diagnosis of liver cirrhosis'.
- Giani, Marco, Emanuele Rezoagli, Alice Grassi, Marco Porta, Luca Riva, Simone Famularo, Alessandro Barbaro, Davide Bernasconi, Davide Ippolito, Giacomo Bellani, Marco Braga, Giuseppe Foti, Luca Gianotti, and Alessandro Giani. 2022. 'Low skeletal muscle index and myosteatosis as predictors of mortality in critically ill surgical patients', *Nutrition*, 101: 111687.
- Gibson, D. J., S. T. Burden, B. J. Strauss, C. Todd, and S. Lal. 2015. 'The role of computed tomography in evaluating body composition and the influence of reduced muscle mass on clinical outcome in abdominal malignancy: a systematic review', *European journal of clinical nutrition*, 69: 1079-86.

- Ginés, P., E. Quintero, V. Arroyo, J. Terés, M. Bruguera, A. Rimola, J. Caballería, J. Rodés, and C. Rozman. 1987. 'Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors', *Hepatology*, 7: 122-8.
- Gomez, Eduardo Vilar, Yoan Sanchez Rodriguez, Luis Calzadilla Bertot, Ana Torres Gonzalez, Yadina Martinez Perez, Enrique Arus Soler, Ali Yasells Garcia, and Luis Perez Blanco. 2013. 'The natural history of compensated HCV-related cirrhosis: A prospective long-term study', *Journal of Hepatology*, 58: 434-44.
- Gomez-Perez, S. L., J. M. Haus, P. Sheean, B. Patel, W. Mar, V. Chaudhry, L. McKeever, and C. Braunschweig. 2016. 'Measuring Abdominal Circumference and Skeletal Muscle From a Single Cross-Sectional Computed Tomography Image: A Step-by-Step Guide for Clinicians Using National Institutes of Health ImageJ', *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 40: 308-18.
- Gomez-Perez, Sandra, Liam McKeever, and Patricia Sheean. 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: 419-24.
- Goodpaster, B. H., D. E. Kelley, F. L. Thaete, J. He, and R. Ross. 2000. 'Skeletal muscle attenuation determined by computed tomography is associated with skeletal muscle lipid content', *J Appl Physiol (1985)*, 89: 104-10.
- Gralnek, I. M., M. Camus Duboc, J. C. Garcia-Pagan, L. Fuccio, J. G. Karstensen, T. Hucl, I. Jovanovic, H. Awadie, V. Hernandez-Gea, M. Tantau, A. Ebigbo, M. Ibrahim, J. Vlachogiannakos, M. C. Burgmans, R. Rosasco, and K. Triantafyllou. 2022. 'Endoscopic diagnosis and management of esophagogastric variceal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline', *Endoscopy*, 54: 1094-120.
- Greco, A. V., G. Mingrone, G. Benedetti, E. Capristo, P. A. Tataranni, and G. Gasbarrini. 1998. 'Daily energy and substrate metabolism in patients with cirrhosis', *Hepatology*, 27: 346-50.
- Greinert, R., C. Ripoll, and A. Zipprich. 2018. 'Covert hepatic encephalopathy leads to distinct alterations in the emotional state, independently of MELD-Score', *Z Gastroenterol*, 56: 461-68.
- Grüngreiff, K., T. Gottstein, D. Reinhold, and C. A. Blindauer. 2021. 'Albumin Substitution in Decompensated Liver Cirrhosis: Don't Forget Zinc', *Nutrients*, 13.
- Gu, W., H. Hortlik, H. P. Erasmus, L. Schaaf, Y. Zeleke, F. E. Uschner, P. Ferstl, M. Schulz, K. H. Peiffer, A. Queck, T. Sauerbruch, M. J. Brol, G. Rohde, C. Sanchez, R. Moreau, V. Arroyo, S. Zeuzem, C. Welsch, and J. Trebicka. 2022. 'Trends and the course of liver cirrhosis and its complications in Germany: Nationwide population-based study (2005 to 2018)', *Lancet Reg Health Eur*, 12: 100240.
- Guadalupe Garcia-Tsao, M.D., Jaime Bosch, M.D. 2010. '<Management of Varices and Variceal Hemorrhage in Cirrhosis.pdf>'.
</p>
<p>Gupta, S., and S. Walker. 2021. 'Testing for cirrhosis', *Aust Prescr*, 44: 197-99.
- Halabi, Shadi Al, Tarek Sawas, Beshar Sadat, Aiyah Jandali, Hadi Al Halabi, Fadi Al Halabi, Baljendra Kapoor, and William D. Carey. 2016. 'Early TIPS versus endoscopic therapy for secondary prophylaxis after management of acute esophageal variceal bleeding in cirrhotic patients: a meta-analysis of randomized controlled trials', *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 31: 1519-26.

- Hanai, T., M. Shiraki, K. Nishimura, S. Ohnishi, K. Imai, A. Suetsugu, K. Takai, M. Shimizu, and H. Moriwaki. 2015. 'Sarcopenia impairs prognosis of patients with liver cirrhosis', *Nutrition*, 31: 193-9.
- Harbin, W. P., Robert, N. J., & Ferrucci, J. T., Jr 1980. 'Diagnosis of cirrhosis based on regional changes in hepatic morphology: a radiological and pathological analysis.', *Radiology*, 135(2): 273–83.
- Haskal, Z. J., M. J. Pentecost, M. C. Soulen, R. D. Shlansky-Goldberg, R. A. Baum, and C. Cope. 1994. 'Transjugular intrahepatic portosystemic shunt stenosis and revision: early and midterm results', *AJR Am J Roentgenol*, 163: 439-44.
- Hausegger, K. A., H. M. Sternthal, G. E. Klein, R. Karaic, R. Stauber, and G. Zenker. 1994. 'Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: angiographic follow-up and secondary interventions', *Radiology*, 191: 177-81.
- Hilgard, P., and G. Gerken. 2004. '[Hepatic encephalopathy]', *Med Klin (Munich)*, 99: 591-602.
- Hopkins, J. J., D. Skubleny, D. L. Bigam, V. E. Baracos, D. T. Eurich, and M. B. Sawyer. 2018. 'Barriers to the Interpretation of Body Composition in Colorectal Cancer: A Review of the Methodological Inconsistency and Complexity of the CT-Defined Body Habitus', *Ann Surg Oncol*, 25: 1381-94.
- Huang, D. Q., N. A. Terrault, F. Tacke, L. L. Glud, M. Arrese, E. Bugianesi, and R. Loomba. 2023. 'Global epidemiology of cirrhosis - aetiology, trends and predictions', *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 20: 388-98.
- Huang, Zongzhang, Qigu Yao, Jianping Zhu, Ying He, Yanghao Chen, Feng Wu, and Teng Hua. 2021. 'Efficacy and safety of transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) created using covered stents of different diameters: A systematic review and meta-analysis', *Diagnostic and Interventional Imaging*, 102: 279-85.
- Huber, A., L. Ebner, J. T. Heverhagen, and A. Christe. 2015. 'State-of-the-art imaging of liver fibrosis and cirrhosis: A comprehensive review of current applications and future perspectives', *Eur J Radiol Open*, 2: 90-100.
- Infante-Rivard, C., S. Esnaola, and J. P. Villeneuve. 1987. 'Clinical and statistical validity of conventional prognostic factors in predicting short-term survival among cirrhotics', *Hepatology*, 7: 660-4.
- Italian Multicentre Cooperative Project on nutrition in liver, cirrhosis. 1994. 'Nutritional status in cirrhosis', *Journal of Hepatology*, 21: 317-25.
- Iwakiri, Y., and R. J. Groszmann. 2007. 'Vascular endothelial dysfunction in cirrhosis', *J Hepatol*, 46: 927-34.
- Jalan, R., M. Pavesi, F. Saliba, A. Amorós, J. Fernandez, P. Holland-Fischer, R. Sawhney, R. Mookerjee, P. Caraceni, R. Moreau, P. Ginès, F. Durand, P. Angeli, C. Alessandria, W. Laleman, J. Trebicka, D. Samuel, S. Zeuzem, T. Gustot, A. L. Gerbes, J. Wendon, M. Bernardi, and V. Arroyo. 2015. 'The CLIF Consortium Acute Decompensation score (CLIF-C ADs) for prognosis of hospitalised cirrhotic patients without acute-on-chronic liver failure', *J Hepatol*, 62: 831-40.
- Jalan, Rajiv, Faouzi Saliba, Marco Pavesi, Alex Amoros, Richard Moreau, Pere Ginès, Eric Levesque, Francois Durand, Paolo Angeli, Paolo Caraceni, Corinna Hopf, Carlo Alessandria, Ezequiel Rodriguez, Pablo Solis-Muñoz, Wim Laleman, Jonel Trebicka, Stefan Zeuzem, Thierry Gustot, Rajeshwar Mookerjee, Laure Elkrif, German Soriano, Joan Cordoba, Filippo Morando, Alexander Gerbes, Banwari Agarwal, Didier Samuel, Mauro Bernardi, and Vicente Arroyo. 2014. 'Development and validation of a prognostic score to predict mortality in patients with acute-on-chronic liver failure', *Journal of Hepatology*, 61: 1038-47.

- Jamil, Zubia, Shahida Perveen, Samreen Khalid, Mohammed Aljuaid, Memoona Shahzad, Bashir Ahmad, and Yasir Waheed. 2022. "Child-Pugh Score, MELD Score and Glasgow Blatchford Score to Predict the In-Hospital Outcome of Portal Hypertensive Patients Presenting with Upper Gastrointestinal Bleeding: An Experience from Tertiary Healthcare System." In *Journal of Clinical Medicine*.
- Jepsen, Peter, Peter Ott, Per Kragh Andersen, Henrik Toft Sørensen, and Hendrik Vilstrup. 2010. 'Clinical course of alcoholic liver cirrhosis: A Danish population-based cohort study', *Hepatology*, 51: 1675-82.
- Juan Carlos García-Pagán, M.D., Karel Caca, M.D., Christophe Bureau, M.D., Wim Laleman, M.D., Beate Appenrodt, M.D., Angelo Luca, M.D., and M.D. Juan G. Abraldes, Frederik Nevens, M.D., Jean Pierre Vinel, M.D., Joachim Mössner, M.D., and Jaime Bosch, M.D. 2010. '<Early use of TIPS in variceal bleeding.pdf>', *The New England Journal of Medicine*.
- Kamath, P. S., R. H. Wiesner, M. Malinchoc, W. Kremers, T. M. Therneau, C. L. Kosberg, G. D'Amico, E. R. Dickson, and W. R. Kim. 2001. 'A model to predict survival in patients with end-stage liver disease', *Hepatology*, 33: 464-70.
- Kim, H. Y., and J. W. Jang. 2015. 'Sarcopenia in the prognosis of cirrhosis: Going beyond the MELD score', *World J Gastroenterol*, 21: 7637-47.
- Kisseleva, T., and D. Brenner. 2021. 'Molecular and cellular mechanisms of liver fibrosis and its regression', *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 18: 151-66.
- Kleber, G., T. Sauerbruch, H. Ansari, and G. Paumgartner. 1991. 'Prediction of variceal hemorrhage in cirrhosis: a prospective follow-up study', *Gastroenterology*, 100: 1332-7.
- Kroenke, C. H., C. M. Prado, J. A. Meyerhardt, E. K. Weltzien, J. Xiao, E. M. Cespedes Feliciano, and B. J. Caan. 2018. 'Muscle radiodensity and mortality in patients with colorectal cancer', *Cancer*, 124: 3008-15.
- Kukuk, Guido Matthias, Alois Martin Sprinkart, and Frank Träber. 2017. 'Diagnostik der Fettleber', *Radiologie up2date*, 17: 231-48.
- Kumar, Ashok, Ajeet Kumar, Muhammad Ghauri, Urooj Riaz, Rajesh Kumar, and Naresh Setlani. 2018. 'Child-Pugh Score Predicts Mortality Better than Model of End Stage Liver Disease: A Study in a Tertiary Care Hospital in the Periphery of Karachi', 23: 130-35.
- Larrue, H., G. D'Amico, P. Olivas, Y. Lv, T. Bucsics, M. Rudler, T. Sauerbruch, V. Hernandez-Gea, G. Han, T. Reiberger, D. Thabut, J. P. Vinel, J. M. Péron, J. C. Garcia-Pagan, and C. Bureau. 2023. 'TIPS prevents further decompensation and improves survival in patients with cirrhosis and portal hypertension in an individual patient data meta-analysis', *J Hepatol*.
- Lautz, H. U., O. Selberg, J. Körber, M. Bürger, and M. J. Müller. 1992. 'Protein-calorie malnutrition in liver cirrhosis', *Clin Investig*, 70: 478-86.
- Liu, Y., J. Zheng, J. Hao, R. R. Wang, X. Liu, P. Gu, H. Yu, Y. Yu, C. Wu, B. Ou, and Z. Peng. 2022. 'Global burden of primary liver cancer by five etiologies and global prediction by 2035 based on global burden of disease study 2019', *Cancer Med*, 11: 1310-23.
- Lucidi, C., B. Lattanzi, V. Di Gregorio, S. Incicco, D. D'Ambrosio, M. Venditti, O. Riggio, and M. Merli. 2018. 'A low muscle mass increases mortality in compensated cirrhotic patients with sepsis', *Liver Int*, 38: 851-57.
- Lv, Y., W. Bai, X. Zhu, H. Xue, J. Zhao, Y. Zhuge, J. Sun, C. Zhang, P. Ding, Z. Jiang, X. Zhu, W. Ren, Y. Li, K. Zhang, W. Zhang, K. Li, Z. Wang, B. Luo, X. Li, Z. Yang, Q. Wang, W. Guo, D. Xia, C. Yang, Y. Pan, Z. Yin, D. Fan, and G. Han. 2022. 'CLIF-C AD score

- predicts survival benefit from pre-emptive TIPS in individuals with Child-Pugh B cirrhosis and acute variceal bleeding', *JHEP Rep*, 4: 100621.
- Lv, Y., Z. Yang, L. Liu, K. Li, C. He, Z. Wang, W. Bai, W. Guo, T. Yu, X. Yuan, H. Zhang, H. Xie, L. Yao, J. Wang, T. Li, Q. Wang, H. Chen, E. Wang, D. Xia, B. Luo, X. Li, J. Yuan, N. Han, Y. Zhu, J. Niu, H. Cai, J. Xia, Z. Yin, K. Wu, D. Fan, G. Han, and Avb-Tips Study Group. 2019. 'Early TIPS with covered stents versus standard treatment for acute variceal bleeding in patients with advanced cirrhosis: a randomised controlled trial', *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 4: 587-98.
- Maier, K. P. 1998. '[Cirrhosis of the liver as a precancerous condition]', *Praxis (Bern 1994)*, 87: 1462-5.
- Malinchoc, M., P. S. Kamath, F. D. Gordon, C. J. Peine, J. Rank, and P. C. ter Borg. 2000. 'A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts', *Hepatology*, 31: 864-71.
- Martin, L., L. Birdsell, N. Macdonald, T. Reiman, M. T. Clandinin, L. J. McCargar, R. Murphy, S. Ghosh, M. B. Sawyer, and V. E. Baracos. 2013. 'Cancer cachexia in the age of obesity: skeletal muscle depletion is a powerful prognostic factor, independent of body mass index', *J Clin Oncol*, 31: 1539-47.
- Masuda, T., K. Shirabe, T. Ikegami, N. Harimoto, T. Yoshizumi, Y. Soejima, H. Uchiyama, T. Ikeda, H. Baba, and Y. Maehara. 2014. 'Sarcopenia is a prognostic factor in living donor liver transplantation', *Liver Transpl*, 20: 401-7.
- Merkel, C., M. Bolognesi, S. Bellon, R. Zuin, F. Noventa, G. Finucci, D. Sacerdoti, P. Angeli, and A. Gatta. 1992. 'Prognostic usefulness of hepatic vein catheterization in patients with cirrhosis and esophageal varices', *Gastroenterology*, 102: 973-9.
- Merli, M., G. Nicolini, S. Angeloni, V. Rinaldi, A. De Santis, C. Merkel, A. F. Attili, and O. Riggio. 2003. 'Incidence and natural history of small esophageal varices in cirrhotic patients', *J Hepatol*, 38: 266-72.
- Monescillo, A., F. Martínez-Lagares, L. Ruiz-del-Arbol, A. Sierra, C. Guevara, E. Jiménez, J. M. Marrero, E. Buceta, J. Sánchez, A. Castellot, M. Peñate, A. Cruz, and E. Peña. 2004. 'Influence of portal hypertension and its early decompression by TIPS placement on the outcome of variceal bleeding', *Hepatology*, 40: 793-801.
- Montano-Loza, A. J., A. Duarte-Rojo, J. Meza-Junco, V. E. Baracos, M. B. Sawyer, J. X. Pang, C. Beaumont, N. Esfandiari, and R. P. Myers. 2015. 'Inclusion of Sarcopenia Within MELD (MELD-Sarcopenia) and the Prediction of Mortality in Patients With Cirrhosis', *Clin Transl Gastroenterol*, 6: e102.
- Montano-Loza, A. J., J. Meza-Junco, V. E. Baracos, C. M. Prado, M. Ma, G. Meeberg, C. Beaumont, P. Tandon, N. Esfandiari, M. B. Sawyer, and N. Kneteman. 2014. 'Severe muscle depletion predicts postoperative length of stay but is not associated with survival after liver transplantation', *Liver Transpl*, 20: 640-8.
- Montano-Loza, A. J., J. Meza-Junco, C. M. Prado, J. R. Lieffers, V. E. Baracos, V. G. Bain, and M. B. Sawyer. 2012. 'Muscle wasting is associated with mortality in patients with cirrhosis', *Clin Gastroenterol Hepatol*, 10: 166-73, 73.e1.
- Moore, K. P., F. Wong, P. Gines, M. Bernardi, A. Ochs, F. Salerno, P. Angeli, M. Porayko, R. Moreau, G. Garcia-Tsao, W. Jimenez, R. Planas, and V. Arroyo. 2003. 'The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club', *Hepatology*, 38: 258-66.
- Mourtzakis, M., C. M. Prado, J. R. Lieffers, T. Reiman, L. J. McCargar, and V. E. Baracos. 2008. 'A practical and precise approach to quantification of body composition in cancer

- patients using computed tomography images acquired during routine care', *Appl Physiol Nutr Metab*, 33: 997-1006.
- Müller, M. J., H. U. Lautz, B. Plogmann, M. Bürger, J. Körber, and F. W. Schmidt. 1992. 'Energy expenditure and substrate oxidation in patients with cirrhosis: the impact of cause, clinical staging and nutritional state', *Hepatology*, 15: 782-94.
- Naqvi, I. H., K. Mahmood, S. Salekeen, and S. T. Akhter. 2013. 'Determining the frequency and severity of malnutrition and correlating it with the severity of liver cirrhosis', *Turk J Gastroenterol*, 24: 415-22.
- Nishimine, K., R. R. Saxon, K. Kichikawa, J. Mendel-Hartvig, H. A. Timmermans, H. J. Shim, B. T. Uchida, R. E. Barton, F. S. Keller, and J. Rösch. 1995. 'Improved transjugular intrahepatic portosystemic shunt patency with PTFE-covered stent-grafts: experimental results in swine', *Radiology*, 196: 341-7.
- Noguchi, Yumi, Takamichi Murakami, Tonsok Kim, Masatoshi Hori, Keigo Osuga, Syuji Kawata, Atsuya Okada, Takashi Sugiura, Kaname Tomoda, Yoshifumi Narumi, and Hironobu Nakamura. 2002. 'Detection of Hypervascular Hepatocellular Carcinoma by Dynamic Magnetic Resonance Imaging with Double-Echo Chemical Shift In-Phase and Opposed-Phase Gradient Echo Technique: Comparison with Dynamic Helical Computed Tomography Imaging with Double Arterial Phase', *Journal of Computer Assisted Tomography*, 26.
- O'Brien, A., and R. Williams. 2008. 'Nutrition in end-stage liver disease: principles and practice', *Gastroenterology*, 134: 1729-40.
- Owen, O. E., V. E. Trapp, G. A. Reichard, Jr., M. A. Mozzoli, J. Moctezuma, P. Paul, C. L. Skutches, and G. Boden. 1983. 'Nature and quantity of fuels consumed in patients with alcoholic cirrhosis', *J Clin Invest*, 72: 1821-32.
- Paddon-Jones, D., K. R. Short, W. W. Campbell, E. Volpi, and R. R. Wolfe. 2008. 'Role of dietary protein in the sarcopenia of aging', *Am J Clin Nutr*, 87: 1562s-66s.
- Palmaz, J. C., F. Garcia, R. R. Sibbitt, F. O. Tio, D. T. Kopp, W. Schwesinger, J. L. Lancaster, and P. Chang. 1986. 'Expandable intrahepatic portacaval shunt stents in dogs with chronic portal hypertension', *AJR Am J Roentgenol*, 147: 1251-4.
- Palmaz, J. C., R. R. Sibbitt, S. R. Reuter, F. O. Tio, and W. J. Rice. 1985. 'Expandable intraluminal graft: a preliminary study. Work in progress', *Radiology*, 156: 73-7.
- Patel, A., S. Silverman, J. Baghdadi, O. Shah, and V. Sundaram. 2019. 'Osteoporotic Fracture Risk and Health Care Burden in Patients With Cirrhosis', *J Clin Gastroenterol*, 53: 543-48.
- Patidar, K. R., M. Sydnor, and A. J. Sanyal. 2014. 'Transjugular intrahepatic portosystemic shunt', *Clin Liver Dis*, 18: 853-76.
- Peng, Y., X. Qi, J. Dai, H. Li, and X. Guo. 2015. 'Child-Pugh versus MELD score for predicting the in-hospital mortality of acute upper gastrointestinal bleeding in liver cirrhosis', *Int J Clin Exp Med*, 8: 751-7.
- Petitclerc, L., G. Sebastiani, G. Gilbert, G. Cloutier, and A. Tang. 2017. 'Liver fibrosis: Review of current imaging and MRI quantification techniques', *J Magn Reson Imaging*, 45: 1276-95.
- Piecha, Felix, and Christiane Wiegard. 2019. 'Beurteilung der Leberfibrose', *Gastroenterologie up2date*, 15: 355-71.
- Pinzani, M., M. Rosselli, and M. Zuckermann. 2011. 'Liver cirrhosis', *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 25: 281-90.
- Planas, R., S. Montoliu, B. Ballesté, M. Rivera, M. Miquel, H. Masnou, J. A. Galeras, M. D. Giménez, J. Santos, I. Cirera, R. M. Morillas, S. Coll, and R. Solà. 2006. 'Natural history

- of patients hospitalized for management of cirrhotic ascites', *Clin Gastroenterol Hepatol*, 4: 1385-94.
- Prado, C. M., L. A. Birdsell, and V. E. Baracos. 2009. 'The emerging role of computerized tomography in assessing cancer cachexia', *Curr Opin Support Palliat Care*, 3: 269-75.
- Prado, C. M., J. R. Lieffers, L. J. McCargar, T. Reiman, M. B. Sawyer, L. Martin, and V. E. Baracos. 2008. 'Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study', *Lancet Oncol*, 9: 629-35.
- Pugh, R. N., I. M. Murray-Lyon, J. L. Dawson, M. C. Pietroni, and R. Williams. 1973. 'Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices', *Br J Surg*, 60: 646-9.
- Redvanly, R. D., R. C. Nelson, A. C. Stieber, and G. D. Dodd. 1995. 'Imaging in the preoperative evaluation of adult liver-transplant candidates: goals, merits of various procedures, and recommendations', *American Journal of Roentgenology*, 164: 611-17.
- Richter, G. M., G. Noeldge, J. C. Palmaz, and M. Roessle. 1990. 'The transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt (TIPSS): results of a pilot study', *Cardiovasc Intervent Radiol*, 13: 200-7.
- Riemann, Jürgen F. et al. 2008. "Portale Hypertension und Ösophagusvarizen: Einleitung." In *Gastroenterologie in Klinik und Praxis*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG.
- Riggio, O., S. Angeloni, F. M. Salvatori, A. De Santis, F. Cerini, A. Farcomeni, A. F. Attili, and M. Merli. 2008. 'Incidence, natural history, and risk factors of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt with polytetrafluoroethylene-covered stent grafts', *Am J Gastroenterol*, 103: 2738-46.
- Ripoll, C., R. Groszmann, G. Garcia-Tsao, N. Grace, A. Burroughs, R. Planas, A. Escorsell, J. C. Garcia-Pagan, R. Makuch, D. Patch, D. S. Matloff, J. Bosch, and Group Portal Hypertension Collaborative. 2007. 'Hepatic venous pressure gradient predicts clinical decompensation in patients with compensated cirrhosis', *Gastroenterology*, 133: 481-8.
- Robertson, M., and P. Hayes. 2018. 'Primary prophylaxis of variceal bleeding', *Hepatol Int*, 12: 1-5.
- Rofsky, Neil M., and Haskel Fleishaker. 1995. 'CT and MRI of diffuse liver disease', *Seminars in Ultrasound, CT and MRI*, 16: 16-33.
- Rollins, K. E., H. Javanmard-Emamghissi, A. Awwad, I. A. Macdonald, K. C. H. Fearon, and D. N. Lobo. 2017. 'Body composition measurement using computed tomography: Does the phase of the scan matter?', *Nutrition*, 41: 37-44.
- Román, E., J. Córdoba, M. Torrens, X. Torras, C. Villanueva, V. Vargas, C. Guarner, and G. Soriano. 2011. 'Minimal hepatic encephalopathy is associated with falls', *Am J Gastroenterol*, 106: 476-82.
- Romero-Gómez, M., F. Boza, M. S. García-Valdecasas, E. García, and J. Aguilar-Reina. 2001. 'Subclinical hepatic encephalopathy predicts the development of overt hepatic encephalopathy', *Am J Gastroenterol*, 96: 2718-23.
- Roongpisuthipong, C., A. Sobhonslidsuk, K. Nantiruj, and S. Songchitsomboon. 2001. 'Nutritional assessment in various stages of liver cirrhosis', *Nutrition*, 17: 761-5.
- Rösch, J., W. N. Hanafee, and H. Snow. 1969. 'Transjugular portal venography and radiologic portacaval shunt: an experimental study', *Radiology*, 92: 1112-4.
- Rösch, J., W. Hanafee, H. Snow, M. Barenfus, and R. Gray. 1971. 'Transjugular intrahepatic portacaval shunt an experimental work', *The American Journal of Surgery*, 121: 588-92.

- Rose, C. F., P. Amodio, J. S. Bajaj, R. K. Dhiman, S. Montagnese, S. D. Taylor-Robinson, H. Vilstrup, and R. Jalan. 2020. 'Hepatic encephalopathy: Novel insights into classification, pathophysiology and therapy', *J Hepatol*, 73: 1526-47.
- Rosenberg, I. H. 1997. 'Clinical definition of sarcopenia'.
- Rosenberg, Irwin H. 1989. 'Summary comments', *The American Journal of Clinical Nutrition*, 50: 1231-33.
- Rössle, M., G. M. Richter, G. Nöldge, J. C. Palmaz, W. Wenz, and W. Gerok. 1989. 'New non-operative treatment for variceal haemorrhage', *Lancet*, 2: 153.
- Rössle, Martin, Dominik Bettinger, Robert Thimme, and Michael Schultheiss. 2023. 'The transjugular intrahepatic portosystemic shunt: Smaller stent diameters are required to optimize pressure response', *iLIVER*, 2: 89-96.
- Rudler, M., P. Cluzel, T. L. Corvec, H. Benosman, G. Rousseau, T. Poynard, and D. Thabut. 2014. 'Early-TIPSS placement prevents rebleeding in high-risk patients with variceal bleeding, without improving survival', *Aliment Pharmacol Ther*, 40: 1074-80.
- Sadaf G Sepanlou, Saeid Safiri, Catherine Bisignano, Kevin S Ikuta, Shahin Merat, Mehdi Saberifiroozi, Hossein Poustchi, Derrick Tsoi, Danny V Colombara, Amir Abdoli, Rufus Adesoji Adedoyin, Mohsen Afarideh, Sutapa Agrawal, Sohail Ahmad, Elham Ahmadian et al. 2020. 'The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017', *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 5: 245-66.
- Sahin, C., Y. Oc, N. Ediz, M. Altınay, and A. H. Bayrak. 2019. 'The safety and the efficacy of computed tomography guided percutaneous radiofrequency ablation of osteoid osteoma', *Acta Orthop Traumatol Turc*, 53: 360-65.
- Salerno, F., M. Merli, M. Cazzaniga, V. Valeriano, P. Rossi, A. Lovaria, D. Meregaglia, A. Nicolini, L. Lubatti, and O. Riggio. 2002. 'MELD score is better than Child-Pugh score in predicting 3-month survival of patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt', *J Hepatol*, 36: 494-500.
- Sam, J., and G. C. Nguyen. 2009. 'Protein-calorie malnutrition as a prognostic indicator of mortality among patients hospitalized with cirrhosis and portal hypertension', *Liver Int*, 29: 1396-402.
- Sangster, G. P., C. H. Prevgliano, M. Nader, E. Chwoschtschinsky, and M. G. Heldmann. 2013. 'MDCT Imaging Findings of Liver Cirrhosis: Spectrum of Hepatic and Extrahepatic Abdominal Complications', *HPB Surg*, 2013: 129396.
- Sanyal, A., Z. M. Younossi, N. M. Bass, K. D. Mullen, F. Poordad, R. S. Brown, R. P. Vemuru, M. Mazen Jamal, S. Huang, K. Merchant, E. Bortey, and W. P. Forbes. 2011. 'Randomised clinical trial: rifaximin improves health-related quality of life in cirrhotic patients with hepatic encephalopathy - a double-blind placebo-controlled study', *Aliment Pharmacol Ther*, 34: 853-61.
- Sauerbruch, T., M. Weinzierl, W. Koupcke, and G. Paumgartner. 1985. 'Long-Term Sclerotherapy of Bleeding Esophageal Varices in Patients with Liver Cirrhosis', *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 20: 51-58.
- Saxon, R. R., H. A. Timmermans, B. T. Uchida, B. D. Petersen, K. G. Benner, J. Rabkin, and F. S. Keller. 1997. 'Stent-grafts for revision of TIPS stenoses and occlusions: a clinical pilot study', *J Vasc Interv Radiol*, 8: 539-48.
- Saxon, Richard R., Robert E. Barton, Frederick S. Keller, and Josef Rösch*. 1995. 'Prevention, Detection, and Treatment of TIPS Stenosis and Occlusion', *Seminars in Interventional Radiology*, 12: 375 - 83.

- Sayer, A. A., H. Syddall, H. Martin, H. Patel, D. Baylis, and C. Cooper. 2008. 'The developmental origins of sarcopenia', *J Nutr Health Aging*, 12: 427-32.
- Schiff, Sorrell, Maddrey. 2007. 'Schiff's Diseases of the Liver '.
- Schweitzer, A., J. Horn, R. T. Mikolajczyk, G. Krause, and J. J. Ott. 2015. 'Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013', *Lancet*, 386: 1546-55.
- Schwoppe, R. B., M. Katz, T. Russell, M. J. Reiter, and C. J. Lisanti. 2020. 'The many faces of cirrhosis', *Abdom Radiol (NY)*, 45: 3065-80.
- Sheila Sherlock, James Dooley (ed.)^(eds.). 2002. *Diseases of the liver and biliary system*.
- Sherman, I. A., S. C. Pappas, and M. M. Fisher. 1990. 'Hepatic microvascular changes associated with development of liver fibrosis and cirrhosis', *Am J Physiol*, 258: H460-5.
- Simonetto, D. A., M. Liu, and P. S. Kamath. 2019. 'Portal Hypertension and Related Complications: Diagnosis and Management', *Mayo Clin Proc*, 94: 714-26.
- Siqueira, F., T. Kelly, and S. Saab. 2009. 'Refractory Ascites: Pathogenesis, Clinical Impact, and Management', *Gastroenterology & Hepatology* 5: 647 - 56.
- Song, J. E., and B. S. Kim. 2019. 'Endoscopic Therapy and Radiologic Intervention of Acute Gastroesophageal Variceal Bleeding', *Clin Endosc*, 52: 407-15.
- Sotturrai, V. S., J. S. Yao, W. R. Flinn, and R. C. Batson. 1983. 'Intimal hyperplasia and neointima: An ultrastructural analysis of thrombosed grafts in humans', *Surgery*, 93: 809-17.
- Spearman, C. W., G. M. Dusheiko, M. Hellard, and M. Sonderup. 2019. 'Hepatitis C', *Lancet*, 394: 1451-66.
- Strunk, H., and M. Marinova. 2018. 'Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt (TIPS): Pathophysiologic Basics, Actual Indications and Results with Review of the Literature', *Rofo*, 190: 701-11.
- Taaffe, D. R., T. R. Henwood, M. A. Nalls, D. G. Walker, T. F. Lang, and T. B. Harris. 2009. 'Alterations in muscle attenuation following detraining and retraining in resistance-trained older adults', *Gerontology*, 55: 217-23.
- Takahashi, F., Y. Hashimoto, A. Kaji, R. Sakai, T. Okamura, N. Kitagawa, H. Okada, N. Nakanishi, S. Majima, T. Senmaru, E. Ushigome, M. Hamaguchi, M. Asano, M. Yamazaki, and M. Fukui. 2021. 'Sarcopenia Is Associated With a Risk of Mortality in People With Type 2 Diabetes Mellitus', *Front Endocrinol (Lausanne)*, 12: 783363.
- Tessari, P. 2003. 'Protein metabolism in liver cirrhosis: from albumin to muscle myofibrils', *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 6: 79-85.
- Thompson, D. D. 2007. 'Aging and sarcopenia', *J Musculoskelet Neuronal Interact*, 7: 344-5.
- Traub, J., L. Reiss, B. Aliwa, and V. Stadlbauer. 2021. 'Malnutrition in Patients with Liver Cirrhosis', *Nutrients*, 13.
- Trebicka, J. 2018. 'Does Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Stent Differentially Improve Survival in a Subset of Cirrhotic Patients?', *Semin Liver Dis*, 38: 87-96.
- Trebicka, J., D. Bastgen, J. Byrtus, M. Praktiknjo, S. Terstiegen, C. Meyer, D. Thomas, R. Fimmers, M. Treitl, W. Euringer, T. Sauerbruch, and M. Rössle. 2019. 'Smaller-Diameter Covered Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Stents Are Associated With Increased Survival', *Clin Gastroenterol Hepatol*, 17: 2793-99.e1.
- Tsochatzis, E. A., J. Bosch, and A. K. Burroughs. 2014. 'Liver cirrhosis', *Lancet*, 383: 1749-61.
- Tsoris, A., and C. A. Marlar. 2023. 'Use Of The Child Pugh Score In Liver Disease.' in, *StatPearls* (StatPearls Publishing
- Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL)).

- van der Werf, A., J. A. E. Langius, M. A. E. de van der Schueren, S. A. Nurmohamed, Kami van der Pant, S. Blauwhoff-Buskermolen, and N. J. Wierdsma. 2018. 'Percentiles for skeletal muscle index, area and radiation attenuation based on computed tomography imaging in a healthy Caucasian population', *Eur J Clin Nutr*, 72: 288-96.
- Villaseñor, A., R. Ballard-Barbash, K. Baumgartner, R. Baumgartner, L. Bernstein, A. McTiernan, and M. L. Neuhouser. 2012. 'Prevalence and prognostic effect of sarcopenia in breast cancer survivors: the HEAL Study', *J Cancer Surviv*, 6: 398-406.
- Vilstrup, H., P. Amodio, J. Bajaj, J. Cordoba, P. Ferenci, K. D. Mullen, K. Weissenborn, and P. Wong. 2014. 'Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver', *Hepatology*, 60: 715-35.
- Wang, Q., Y. Lv, M. Bai, Z. Wang, H. Liu, C. He, J. Niu, W. Guo, B. Luo, Z. Yin, W. Bai, H. Chen, E. Wang, D. Xia, X. Li, J. Yuan, N. Han, H. Cai, T. Li, H. Xie, J. Xia, J. Wang, H. Zhang, K. Wu, D. Fan, and G. Han. 2017. 'Eight millimetre covered TIPS does not compromise shunt function but reduces hepatic encephalopathy in preventing variceal rebleeding', *J Hepatol*, 67: 508-16.
- Wang, X., Y. Li, M. Sun, G. Guo, W. Yang, Y. Hui, Z. Yu, C. Li, X. Fan, B. Wang, J. Zhang, X. Zhao, K. Jiang, and C. Sun. 2021. 'Visceral Adiposity Associates With Malnutrition Risk Determined by Royal Free Hospital-Nutritional Prioritizing Tool in Cirrhosis', *Front Nutr*, 8: 766350.
- Wanless, Ian R. 2004. 'Cirrhosis.' in Leonard R. Johnson (ed.), *Encyclopedia of Gastroenterology* (Elsevier: New York).
- Xu, J., C. S. Wan, K. Ktoris, E. M. Reijnierse, and A. B. Maier. 2022. 'Sarcopenia Is Associated with Mortality in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis', *Gerontology*, 68: 361-76.
- Yang, J. D., and L. R. Roberts. 2010. 'Hepatocellular carcinoma: A global view', *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 7: 448-58.
- Yang, Y., X. Liang, S. Yang, X. He, M. Huang, W. Shi, J. Luo, C. Duan, X. Feng, S. Fu, and L. Lu. 2022. 'Preoperative prediction of overt hepatic encephalopathy caused by transjugular intrahepatic portosystemic shunt', *Eur J Radiol*, 154: 110384.
- Yang, Y. Y., and H. C. Lin. 2015. 'Alteration of intrahepatic microcirculation in cirrhotic livers', *J Chin Med Assoc*, 78: 430-7.
- Yeom, S. K., C. H. Lee, S. H. Cha, and C. M. Park. 2015. 'Prediction of liver cirrhosis, using diagnostic imaging tools', *World J Hepatol*, 7: 2069-79.
- Yoshiji, H., S. Kuriyama, J. Yoshii, Y. Ikenaka, R. Noguchi, D. J. Hicklin, Y. Wu, K. Yanase, T. Namisaki, M. Yamazaki, H. Tsujinoue, H. Imazu, T. Masaki, and H. Fukui. 2003. 'Vascular endothelial growth factor and receptor interaction is a prerequisite for murine hepatic fibrogenesis', *Gut*, 52: 1347-54.
- Zafar, I., A. I. Majeed, M. W. Asad, A. Khan, M. R. Bhutta, and M. N. Naeem Khan. 2021. 'Diagnostic Accuracy of Different Computed Tomography Signs for Differentiating Between Malignant and Cirrhotic Ascites Keeping Ascitic Fluid Cytology as Gold Standard', *Cureus*, 13: e20254.
- Zhao, R., J. Lu, Y. Shi, H. Zhao, K. Xu, and J. Sheng. 2018. 'Current management of refractory ascites in patients with cirrhosis', *J Int Med Res*, 46: 1138-45.

13. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe, insbesondere ohne entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten, 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. Das gilt insbesondere auch für alle Informationen aus Internetquellen.

Soweit beim Verfassen der Dissertation KI-basierte Tools („Chatbots“) verwendet wurden, versichere ich ausdrücklich, den daraus generierten Anteil deutlich kenntlich gemacht zu haben. Die „Stellungnahme des Präsidiums der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) zum Einfluss generativer Modelle für die Text- und Bilderstellung auf die Wissenschaften und das Förderhandeln der DFG“ aus September 2023 wurde dabei beachtet.

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

Datum

20.09.2024

Unterschrift

14. Danksagung

An erster Stelle möchte ich meinen herzlichen Dank an Herrn Prof. Dr. med. Gerhard Adam und Herrn PD Dr. med. Lennart Well aussprechen. Neben meiner Facharztausbildung war es eine äußerst prägende Erfahrung, durch diese Dissertation tiefere Einblicke in die wissenschaftliche Arbeit zu gewinnen. Herr Prof. Dr. med. Gerhard Adam und Herr PD Dr. med. Lennart Well standen mir dabei stets unterstützend zur Seite und haben mich bis zum Abschluss dieser Promotion begleitet. Durch seine detaillierten und tiefgreifenden Kommentare hat insbesondere Herr PD Dr. Well mir auf beeindruckende Weise vermittelt, wie man eine wissenschaftliche Arbeit auf ein herausragendes Qualitätsniveau hebt. Für ihr unermüdliches Engagement bin ich ihnen zutiefst dankbar.

Mein besonderer Dank gilt auch den wissenschaftlichen Kolleginnen des Teams, Frau Dr. med. Isabel Molwitz und Frau Dr. med. Jennifer Erley. Ohne ihre wertvolle Unterstützung wäre die Datenanalyse für diese Studie nicht möglich gewesen.

Zum Schluss möchte ich meiner Familie meinen tiefsten Dank aussprechen: Meiner Oma, Mukaddes Bicakcioglu, die ihr ganzes Leben ihrer Familie gewidmet hat und uns allen unermüdlich Energie und Liebe geschenkt hat. Meiner Mutter, Cigdem Bicakcioglu, die mich bei jeder wichtigen Lebensentscheidung unterstützt hat, auch wenn die Aussichten nicht immer positiv waren. Meinem Vater, Cengiz Aydemir, dessen Herausforderungen mir beigebracht haben, meine Ziele im Leben kritisch zu hinterfragen und entschlossen dafür zu kämpfen. Ein besonderer Dank gilt meinem Verlobten, Aleksej Hoffärber, das größte Geschenk meines Lebens, der mir mit seiner technischen Expertise bei der statistischen Auswertung dieser Arbeit Tag und Nacht geholfen hat und mir in allen Lebenslagen liebevoll zur Seite steht.

Diese Arbeit widme ich meiner Familie, die mich in jedem Schritt liebevoll unterstützt und jede Mühe im Leben wert ist.