

Aus der 1. Medizinischen Klinik und Poliklinik
Langenbeckstraße 1
Gebäude 605
55131 Mainz
der Universitätsmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

Untersuchung der Gebrechlichkeit als Risikofaktor für die Rehospitalisierung von Patienten mit Leberzirrhose

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von
Lejla Lukač
Aus Novi Pazar, Serbien

Mainz, 2025

Lizenz: Attribution, No Derivative Works (CC-BY-ND-4.0)

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. U. Förstermann

Tag der Promotion: 01.09.2025

Widmung

Ich möchte diese Doktorarbeit meinen Eltern widmen, die mir immer ein Vorbild und eine Inspiration waren.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	I
Abbildungsverzeichnis	II
Tabellenverzeichnis	III
1 Einleitung / Ziel der Dissertation	1
1.1 Einführung in die Thematik und Ziel der Dissertation	1
2 Literaturdiskussion	2
2.1 Struktur und Funktion der Leber	2
2.2 Grundlagen der Leberzirrhose	5
2.3 Prognose und Schweregradbeurteilung der Leberzirrhose	8
2.3.1 Child-Pugh-Score	8
2.3.2 Model for End-Stage Liver Disease (MELD)	9
2.4 Komplikationen der Leberzirrhose	10
2.5 Portale Hypertension	10
2.6 Aszites.....	11
2.7 Spontan bakterielle Peritonitis	12
2.8 Hepatorenales Syndrom	13
2.9 Hepatische Enzephalopathie	14
2.10 Gebrechlichkeit – Frailty	16
2.10.1 Definition der Gebrechlichkeit	16
2.10.2 Pathophysiologie der Gebrechlichkeit	16
2.10.3 Sarkopenie	17
2.10.4 Malnutrition	19
2.10.5 Untersuchungsmethoden der Gebrechlichkeit	20
2.10.6 Subtests des LFI.....	22
2.10.7 Liver Frailty Index – Bedeutung für die Klinik eines Patienten mit Leberzirrhose 24	
2.10.8 Gebrechlichkeit als Risikofaktor für einen schlechteren Erkrankungsverlauf bei Patienten mit Leberzirrhose.....	26
3 Material und Methoden.....	28
3.1 Studiendesign.....	28
3.2 Studienpopulation mit Ein-und Ausschlusskriterien.....	28
3.3 Durchgeführte Tests	29
3.4 Diagnosestellung	31
3.5 Laboruntersuchungen.....	32
3.6 Primärer Endpunkt und Follow-up	32
3.7 Statistik.....	32
3.7.1 Statistische Analyse.....	32
3.8 Diagnostische Güterkriterien	33
4 Ergebnisse	35
4.1 Ausgangsdaten der Studienpopulation	35

4.2	Patientencharakteristika bei Studienbeginn	35
4.3	Korrelation von Ereignissen im LFI mit Messwerten der Leberfunktion	38
4.4	Prädiktoren für eine kurzfristige Rehospitalisierung	40
4.5	Multivariable Analyse zur Identifikation von Prädiktoren für eine Rehospitalisierung innerhalb von 30 Tagen	42
4.6	LFI prognostiziert das Risiko für eine Rehospitalisierung innerhalb von 30 Tagen nach stationärer Entlassung.....	43
5	Diskussion.....	47
5.1	Patientencharakteristika	51
5.2	Klinische Implikationen	53
5.3	Limitationen.....	55
5.4	Schlussfolgerung und Ausblick.....	56
6	Zusammenfassung.....	57
7	Literaturverzeichnis	59
8	Danksagung.....	72

Abkürzungsverzeichnis

ACLF	Akut-auf-chronisches Leberversagen
ADH	Arginin-Vasopressin
ATP	Adenosintriphosphat
AUC	Area Under Curve
BCAA	Branched chain amino acids
BMI	Body Mass Index
CCM	Cirrhose Centrum Mainz
CFS	Clinical Frailty Scale
CHE	Covert Hepatische Enzephalopathie
CI	Confidence Intervall
CP	Child-Pugh-Score
CSPH	Clinically significant portal hypertension
CT	Comuptertomographie
EASL	European Association for the Study of the Liver
EEG	Elektroenzephalogramm
EWGSOP	European Working Group on Sarcopenia in Older People
FFC	Fried Frailty Criteria
FFI	Fried Frailty Index
FI	Frailty Index
HBC	Hepatitis-C-Virus
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HE	Hepatische Enzephalopathie
HR	Hazard Ratio
ICD	International Classification of Diseases
INR	International Normalized Ratio
IQR	Interquartilsabstand
KI	Konfidenzintervall
LFI	Liver Frailty Index
LOLA	L-Ornithin-L-Aspartat
LT	Lebertransplantation
LZ	Leberzirrhose
MELD	Model of End Stage Liver Disease
MEOS	Mikrosomales Ethanol-oxidierendes System
NADPH	Nicotinamidadenindinukleotidphosphat
NAFLD	Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung
NASH	Nicht-alkoholische Steatohepatitis
oHE	Overt Hepatische Enzephalopathie
OR	Odd-Ratio
PMA	Psoas muscle area
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
Rho	Spearman's rank correlation coefficient
ROC	Receiver Operating Characteristic
SBP	Spontan bakterielle Peritonitis
SE	Sensibilität
SP	Spezifität
SPPB	Short physical performance battery
TIPS	Transjuguläre intrahepatische portosystemische Shunt
TPMT	Transversal Psoas Muscle Thickness

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Ätiologie der Leberzirrhose, nach der Dualen Reihe, 2021, Innere Medizin	6
Abbildung 2 Handgriffstärke; Dynamometer; http://liverfrailtyindex.ucsf.edu/instructions.html	22
Abbildung 3 Balance, Subtest Liver Frailty Index; Liver Frailty Index (ucsf.edu); University of California San Francisco; https://liverfrailtyindex.ucsf.edu/instructions.html	23
Abbildung 4 Diagnose, Konsequenzen und mögliche Behandlungen für Frailty bei fortgeschrittener Lebererkrankung (nach Laube et al. 2018).....	24
Abbildung 5 Flussdiagramm der Studienpopulation	35
Abbildung 6 Korrelation zwischen MELD und Liver Frailty Index	38
Abbildung 7 Korrelation zwischen Albumin und Liver Frailty Index	39
Abbildung 8 Korrelation zwischen Thrombozyten und Liver Frailty Index.....	39
Abbildung 9 Median des Liver Frailty Index für rehospitalisierte und nicht-rehospitalisierte patienten innerhalb von 30 Tagen nach Entlassung ($p < 0,05$)	40
Abbildung 10 Receiver operating characteristics (ROC) Kurve, Grenzwertoptimierungskurve für den Liver Frailty Index (LFI) zur Vorhersage einer Rehospitalisierung von Patienten mit Zirrhose innerhalb von 30 Tagen	45
Abbildung 11 Kaplan-Meier-Kurve mit Darstellung der Zeit bis zur Rehospitalisierung in der Gesamtkohorte, stratifiziert nach einem LFI-Cut-off von 4,62.	47

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Baseline Charakteristiken der ganzen Kohorte bei Studieneinschluss	36
Tabelle 2 Vergleich zwischen Patienten mit und ohne Rehospitalisierung innerhalb von 30 Tagen.....	41
Tabelle 3 Multivariable Analyse von Risikofaktoren für Rehospitalisierung von Patienten mit Zirrhose innerhalb von 30 Tagen	43
Tabelle 4 Ergebnisse der Grenzwertoptimierungskurve, receiver operating curves for the liver frailty index” und ihrer einzelnen physikalischen Untersuchungen	45

1 Einleitung / Ziel der Dissertation

1.1 Einführung in die Thematik und Ziel der Dissertation

Die meisten chronischen Lebererkrankungen enden in einer Leberzirrhose, die weltweit zu Millionen Todesfällen führt. Die Prognose der betroffenen Patienten variiert je nach klinischen Dekompensationsereignissen. Um eine bessere Prognoseeinschätzung zu treffen, ist es daher besonders wichtig, Risikofaktoren frühzeitig zu identifizieren. (Serper et al. 2021; Lai et al. 2020) Ein Risikofaktor, der zur Verschlechterung des Krankheitsverlaufs beitragen kann, ist die Gebrechlichkeit. (Lai et al. 2017) Es bestehen einige Gründe für die Bestimmung der Gebrechlichkeit bei einer zirrhotischen Population, die typischerweise jünger als die geriatrische Population ist. Das Konzept der Gebrechlichkeit wurde bereits auf andere ähnliche Erkrankungen angewendet, die auch bei Patienten in nicht-geriatrischen Populationen auftreten, was darauf hinweist, dass die Zirrhose als ein Zustand beschleunigten physiologischen Alterns betrachtet werden kann. (Tandon et al. 2021) Außerdem ist es wichtig zu beachten, dass Patienten mit Leberzirrhose häufig eine Komorbidität mit Unterernährung haben. Darüber hinaus ist die Häufigkeit von Untergewicht und Sarkopenie, also dem Muskelabbau bei Patienten mit Leberzirrhose, zwischen 23 und 60 Prozent. (Tandon et al. 2021) Entsprechend sind beide Komponenten eng mit der Gebrechlichkeit verbunden und wirken sich aufeinander multidimensional aus. (Lai et al. 2020) Die Pathogenese der Mangelernährung und Sarkopenie bei Zirrhose ist multifaktoriell, dabei fließen Aspekte wie eine Reduktion der Protein- und Kalorienaufnahme, sowie eine Hyperammonämie mit ein. Ein Ernährungsmanagement bei unterernährten Patienten mit Zirrhose und ein Screening nach Gebrechlichkeit könnten somit einen positiven Nutzen für die Verringerung der Mortalität erzielen. (Tandon et al. 2021; Wang et al. 2023) Es ist schwierig, im klinischen Alltag das Risiko für eine Rehospitalisierung von Patienten mit Leberzirrhose vorherzusagen. Zurzeit gibt es keine Informationen darüber, wie die Gebrechlichkeit das Risiko einer Rehospitalisierung bei Patienten mit Leberzirrhose aus Europa beeinflusst. Um Hochrisikopatienten mit Leberzirrhose für eine kurzzeitige Rehospitalisierung zu identifizieren, könnten Messungen der Gebrechlichkeit bedeutende Hinweise liefern. In dieser Studie wurden Patienten mit Leberzirrhose am Ende ihres Krankenhausaufenthalts eingeschlossen und mit dem sogenannten Liver Frailty Index (LFI) auf das Vorhandensein von Gebrechlichkeit untersucht. Der LFI

besteht aus verschiedenen Subtests, darunter Gleichgewichtsübungen, Handkraft und das Aufstehen von einem Stuhl innerhalb kurzer Zeit. Außerdem wurden spezifische Eigenschaften der Zirrhose ermittelt, die die Schwere der Krankheit präziser darstellen.

Die Ziele der hier vorliegenden Promotionsarbeit waren:

- Untersuchung der Prävalenz von Gebrechlichkeit bei Patienten mit Leberzirrhose am Ende ihres jeweiligen stationären Aufenthalts.
- Untersuchung des prädiktiven Nutzens von Gebrechlichkeit definiert durch den sogenannten „Liver Frailty Index“ (LFI) zur Vorhersage einer Rehospitalisierung innerhalb von 30 Tagen nach stationärer Entlassung.

2 Literaturdiskussion

2.1 Struktur und Funktion der Leber

Im Körper übernimmt die Leber zahlreiche Stoffwechselläufe, ohne die ein physiologisches Gleichgewicht nicht möglich wäre. Die Leber befindet sich im Inneren des Körpers unter der rechten Zwerchfellkuppel. Bei einer tiefen Inspiration unter dem rechten Rippenbogen kann der untere Leberrand klinisch ertastet werden. Insgesamt bildet sich die Leber aus vier Leberlappen, bestehend aus Lobus hepatis dexter, sinister, quadratus und caudatus. (Netter, 2015) Bänder trennen die Leberlappen voneinander und verbinden gleichzeitig die Leber mit umliegenden Strukturen im Körper. Die Leberpforte, auch Porta hepatis genannt, befindet sich zwischen Lobus quadratus und caudatus. Die Vena portae, Arteria propria und Ductus hepaticus communis bilden die "portale Trias". (Netter, 2015) Die arterielle Versorgung der Leber erfolgt aus der Arteria hepatica propria, die aus dem Truncus coeliacus entspringt. Die Vena portae hingegen ist für die Zufuhr von Nährstoffen in die Leber aus dem Pfortadersystem, also aus den peripheren unpaaren Bauchorganen, zuständig. (Gerok, 2007; Schünke et al. 2015)

Die Leber sorgt über zahlreiche biochemische Prozesse dafür, dass anfallende lipophile Bindungen oder andere Substanzen wie beispielsweise Medikamente wasserlöslich gemacht werden und somit mittels Urins über die Nieren und mittels

Galle über den Darm aus dem Körper ausgeschieden werden können. Die Entgiftungsmechanismen sollen verhindern, dass die DNA und Organellen des Körpers beschädigt werden. (Brandes et al. 2019; Müller-Esterl 2018; Horn, 2021; Duale Reihe, 2020)

Mikroskopisch betrachtet, besteht das Leberläppchen aus den sogenannten Hepatozyten, die radiär um die Zentralvene angeordnet sind. Die Lebersinusoide verlaufen zwischen den Hepatozyten und transportieren die Kapillargefäße von der Peripherie in die Zentralvene. (Lüllmann-Rauch/Asan, 2019) Über die Sinusoide können die Proteine, die in der Leber hergestellt werden, in den Blutkreislauf eindringen. Im Gegensatz dazu bewegt sich die Galle in den Gallenkanälchen vom Zentrum zur Peripherie. (Lüllmann-Rauch/Asan, 2019) Von Bedeutung ist auch die Funktion der Hepatozyten hinsichtlich der Speicherung von Glykogen, der Speicherform der Kohlenhydrate. (Netter, 2015) Durch Spaltung des Glykogens kann das Spaltprodukt Glukose in die Blutbahn gelangen und dort in den direkten Energielieferanten Adenosintriphosphat (ATP) umgewandelt werden. Dem Körper wird somit schnell und einfach bei Bedarf Energie geliefert. (Brandes et al. 2019) Außerdem dient die Leber als exokrine Drüse und liefert die Gallenflüssigkeit, die für die Verdauung von Fetten erforderlich ist. Die Gallenblase hingegen wirkt als Speicherorgan für die sezernierte Galle. Die Gallensäure spielt auch für die Verstoffwechslung von Medikamenten eine wichtige Rolle und wird genau genommen im glatten endoplasmatischen Retikulum der metabolisch aktiven Hepatozyten gebildet. Auch für die Hämostase und die Verteilung von Flüssigkeit im Körper ist die Leber von entscheidender Bedeutung, da sie durch die Produktion von Gerinnungsfaktoren und Plasmaproteinen wie Albumin diese beeinflusst. (Brandes et al. 2019)

Die Leberläppchen sind funktionell in Zonen eingeteilt, diese richten sich nach der Blutzufuhr und unterscheiden sich demnach abhängig ihrer Sauerstoff- und Nährstoffversorgung in ihrer Funktion. Optisch bilden sich somit rautenförmige Leberazini. Zwischen zwei Periportalfeldern befindet sich ein Azinus. (Deller, 2018; Brandes et al. 2019) Die Enzyme der Hepatozyten sind entsprechend in den Zonen lokalisiert, in denen die Bedingungen für ihre Stoffwechselprozesse gegeben sind. Von der ersten Zone ausgehend verringert sich der Sauerstoffgehalt bis hin zur Dritten. (Deller, 2018; Brandes et al. 2019) Demzufolge befinden sich Prozesse der Gluconeogenese, ein Stoffwechselweg zur Synthese von Glukose, der viel Energie

benötigt, in der Peripherie des Azinus. Hier kann die beste Sauerstoffversorgung erreicht werden. Die anaerobe Glykolyse, die auch im Kohlenhydratstoffwechsel beteiligt ist, benötigt wenig Sauerstoff für ihre normale Funktion und mündet dementsprechend über den Blutfluss in die dritte Zone. (Deller, 2018; Brandes et al. 2019) Besteht eine ungenügende Blutversorgung der Leber, sind die Stoffwechselprozesse mit der geringeren Notwendigkeit an Sauerstoff als Erstes betroffen. (Deller, 2018; Brandes et al. 2019) Der Blutglukosespiegel im Körper wird durch den Auf- und Abbau des Glykogenspeichers aufrechtgehalten. In Hungerphasen oder bei erhöhter körperlicher Aktivität wird Glukose bereitgestellt, dieser Vorgang wird Glykogenolyse genannt. (Müller-Esterl, 2018) Die Gluconeogenese kann hingegen bei bestehendem Glukoseüberschuss die Glukose in die Speicherform Glykogen umwandeln und in der Leber speichern. (Müller-Esterl, 2018)

Täglich produziert die Leber etwa 700 mg Cholesterin aus Acetyl-CoA, einer energiereichen chemischen Verbindung. Als polyzyklischer Alkohol ist Cholesterin ein wichtiger Bestandteil von Membranen, der Synthese von Steroidhormonen und der Gallebildung. Die Leber produziert sowohl Cholesterin als auch Triacylglycerin. Die sogenannten Triglyceride sind Moleküle, die aus der Verbindung zwischen Glycerin und Fettsäuren entstehen und aus der Triacylglycerinsynthese entstehen. (Müller-Esterl, 2018; Horn, 2021) Sie ermöglichen die Bildung von Lipoproteinkomplexen, die den Transport und Stoffwechsel von Fetten im Körper unterstützen. Lipoproteine transportieren Cholesterin, Phospholipide und Triacylglycerine im Blut ins periphere Gewebe oder in die Leber, wo sie je nach Bedarf gespeichert, verbraucht oder abgebaut werden. (Müller-Esterl, 2018; Horn, 2021)

Der Harnstoffzyklus der Leber eliminiert das Ammoniak, ein Nebenprodukt des Körpers, der durch Verwertung von Aminosäuren entsteht und als Zellgift mit hoher Neurotoxizität bekannt ist. Die Leistungsfähigkeit des Harnstoffzyklus kann durch Lebererkrankungen beeinträchtigt werden. Abhängig vom Konzentrationsspiegel, kann eine Hyperammonämie irreversible neurologische Schäden hinterlassen. Patienten fallen durch muskuläre Hypotonie, Krampfanfälle und Enzephalopathie auf. (Horn, 2021) Grundlegend gelingt die Entgiftung durch die Bildung von Harnstoff und Glutamin. Hepatozyten, nahe der Zentralvene gelegen, tragen das Enzym Glutaminsynthetase. Das Enzym wandelt Ammoniak in Zwischenschritten zu Glutamin um, welches dann als Endprodukt über die Nieren ausgeschieden werden kann. Der

restliche Entgiftungsprozess läuft über die Bildung von Harnstoff, einer leicht im Wasser löslichen Substanz. (Müller-Esterl, 2018; Horn, 2021)

Im klinischen Setting existieren verschiedene laborchemische Parameter für die Leber-Diagnostik, darunter fallen lebereigene Enzyme und Exportproteine an. Für die Diagnose von Leberparenchymschäden sind Enzyme wie die Aspartattransaminase, Alanintransaminase, Glutamatdehydrogenase und Gamma-Glutamattransferase entscheidend. (Müller-Esterl 2018; Horn, 2021) Je nach Ausmaß des Leberzellschadens können die Enzyme bis zum hundertfachen in den Referenzbereich steigen. Im Gegensatz dazu zeigt ein Rückgang der Exportproteine wie Cholesterinesterase, Gerinnungsfaktoren und Albumin eine Störung der Syntheseleistung an. (Müller-Esterl 2018; Horn 2021)

2.2 Grundlagen der Leberzirrhose

Der Vorgang der Nekrose und anschließenden Regeneration der Hepatozyten führt zur Entwicklung von Fibrose und zur Kapillarisation der hepatischen Sinusoide, was letztendlich zur Entstehung von Leberzirrhose führt. Zusätzliche Komplikationen wie portale Hypertonie, Aszites, hepatische Enzephalopathie sowie Störungen der Lunge, Nieren und des Herzens sowie Hyponatriämie können durch ein vermindertes hepatisches Parenchym, Durchblutungsstörungen infolge von Fibrose und die Bildung von portosystemischen Shunts hervorgerufen werden. Darüber hinaus besteht bei Leberzirrhose ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Leberzellkarzinoms. (Yoshiji et al. 2020) Jährlich trägt die Leberzirrhose für 1,3 Millionen Todesfälle weltweit bei und rangiert auf dem 14. Platz aller Todesursachen. (Xin Zeng, Zhi-Wen Shi et al. 2021) Die einjährige Sterblichkeitsrate im Krankheitsverlauf schwankt zwischen 1% und 57%, je nach Grad der Dekompensation. (Gu et al. 2021)

In Europa gibt es etwa 250/100.000 Fälle pro Jahr, wobei das männliche Geschlecht doppelt so oft betroffen ist wie das weibliche Geschlecht. Die Ursachen für Leberzirrhose sind vielfältig und reichen von inneren Stoffwechselstörungen und Autoimmunerkrankungen bis hin zu äußeren Einflüssen durch Toxine und Medikamente. (Herold, 2021)

Abbildung 1 Ätiologie der Leberzirrhose, nach der Dualen Reihe, 2021, Innere Medizin

<p>Toxine und Medikamente</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Alkohol ➤ Arzneimittel (z.B. Methotrexat, INH) 	<p>Gallenwegserkrankungen</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Gallengangsatriesie und -stenose 	<p>Kardiovaskuläre Erkrankungen</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Budd-Chiari-Syndrom ➤ Pericarditis constrictiva ➤ Chronische Rechtsherzinsuffizienz
<p>Infektionen</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Virushepatitis B, C und D ➤ Schistosomiasis 	<p>Stoffwechselerkrankungen</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Morbus Wilson, Hämochromatose ➤ Alpha-1-Antitrypsinmangel ➤ Glykogenose ➤ Nicht alkoholische Fettleberhepatitis 	<p>Kryptogene Zirrhose</p>
<p>Autoimmunerkrankungen</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ autoimmune chronische Hepatitis ➤ Primär biliäre Cholangitis ➤ Primär sklerosierende Cholangitis 		

Die Einführung direkt wirkender antiviraler Medikamente (DAA) zur Behandlung chronischer Hepatitis-C-Virus-Infektionen (HCV) hat die Häufigkeit von Zirrhose deutlich gesenkt. Infolgedessen hat sich die Verteilung der Ursachen für Zirrhose verändert. In europäischen Ländern bleiben alkoholbedingte Lebererkrankungen (ALD) die häufigste Ursache für Lebererkrankungen (Gu et al. 2021). Zudem hat sich die Ätiologie der Zirrhose im Laufe der Zeit erheblich gewandelt. Neuere Studien zeigen, dass die Zahl der nicht viral bedingten Zirrhosen in den letzten zehn Jahren stark angestiegen ist. Zwischen 2005 und 2018 hat sich die Häufigkeit nicht-alkoholischer Fettlebererkrankungen (NAFLD), einschließlich nicht-alkoholischer

Steatohepatitis (NASH), vervierfacht (Yoshiji et al. 2021; Blachier et al. 2012; Enomoto et al. 2019). NAFLD ist weltweit verbreitet und hat eine Prävalenz von 25%. Der Verlauf der NAFLD kann variieren, von einer Steatose (nicht-alkoholische Fettleber) mit oder ohne leichte Entzündung bis hin zur nicht-alkoholischen Steatohepatitis (NASH), die durch nekrotische Entzündungen und ein beschleunigtes Fibrosewachstum gekennzeichnet ist. NAFLD steht in einer bidirektionalen Assoziation mit anderen Erkrankungen wie dem metabolischen Syndrom und Typ-2-Diabetes, die beide das Risiko für Zirrhose und deren Komplikationen erhöhen (Powell et al. 2021). Autoimmunerkrankungen wie die autoimmune chronische Hepatitis, primäre biliäre Cholangitis (PBC) oder primäre sklerosierende Cholangitis (PSC) sind seltener für die Entstehung von Leberzirrhose verantwortlich (Harrisons, Innere Medizin, 2020; Schwabe et al. 2020). Angesichts der erheblichen Belastung, die Leberzirrhose für das Gesundheitswesen darstellt, sind mehr Ressourcen und verbesserte Managementstrategien erforderlich (Yoshiji et al. 2021; Blachier et al. 2012; Enomoto et al. 2019).

Die pathophysiologische Entwicklung der Leberzirrhose beginnt mit der Bildung von Zellnekrosen im Leberparenchym. Die Zellnekrosen aktivieren das Gerinnungssystem, was zur Bildung von Thromben und der Einwanderung zahlreicher Entzündungszellen führt. (Williams & Iredale, 1998) Durch die Freisetzung von Entzündungsmediatoren werden die ITO-Zellen, auch bekannt als hepatische Sternzellen, in Myofibroblasten umgewandelt und zur Bildung von extrazellulärer Matrix angeregt. Zwischen den Portalfeldern reichern sich Kollagen und Proteoglykane an. Die normale Läppchenformation verliert an Struktur aufgrund der neu entstehenden Bindegewebssepten, den sogenannten Regeneratknoten. (Parola et al. 2019)

Nicht nur unter mikroskopischer Betrachtung können die Veränderungen beobachtet werden, auch in der Funktionalität der Leber zeigen sich die Beeinträchtigungen. Der Parenchymverlust wird durch einen verminderten Sauerstoffaustausch verursacht. Folglich muss man damit rechnen, dass die Leberfunktion immer weiter eingeschränkt wird und schließlich zur Leberinsuffizienz führt. Durch den zunehmenden Verlust an einsatzfähigem Gewebe wird der Leber ihre Funktion als Entgiftungsorgan entzogen. (Schwabe et al. 2020)

Im Rahmen der fibrotischen Ablagerung um die Sinusoide mindert sich der Blutfluss im Lebergewebe. Der verminderte Gefäßdurchschnitt hat zur Folge, dass ein Druckgradient zwischen Pfortader und unterer Hohlvene entsteht. Der dabei entstehende erhöhte intrahepatische Strömungswiderstand fördert die Entwicklung von porto-systemischen Kollateralkreisläufen. (D'Amico et al. 2018) Es gibt eine ätiologische Unterscheidung zwischen prä-, intra- und posthepatischen Ursachen für die Entwicklung einer portalen Hypertension. Im Zusammenhang mit einer Leberzirrhose und der portalen Hypertension können auch andere Komplikationen wie Varizenblutungen, Aszites mit spontan bakterieller Peritonitis (SBP) oder hepatischer Enzephalopathie (HE) auftreten. Daher sind die Mechanismen der Entstehung von portalen Hypertension, die heute bekannt sind, entscheidende Grundlagen für Therapieansätze. (T. Reiberger, 2012)

2.3 Prognose und Schweregradbeurteilung der Leberzirrhose

2.3.1 Child-Pugh-Score

Der Child-Pugh-Score ermöglicht es, das Schweregrad der Leberzirrhose einzustufen, indem verschiedene Laborparameter wie Albumin, Bilirubin, Quick bzw. INR-Wert sowie eine sonografische Aszitesbestimmung und eine Beurteilung einer vorhandenen HE berücksichtigt werden. Zu jedem Kriterium werden Punkte vergeben. Deren Gesamtwert ermöglicht die Einteilung von Patienten mit Leberzirrhose in drei Kategorien (A bis C). Child C ist voraussichtlich in der schlechtesten Kategorie. Insgesamt ist der Score für die Vorhersage und Therapie von entscheidender Bedeutung. (Tsoris A et al. 2023; Jamil Z et al. 2022; Duale Reihe, 2020)

Albumin (g/dl)

1 Punkt = > 3,5 g/dl

2 Punkte = 2,8-3,5 g/dl

3 Punkte = < 2,8 g/dl

Bilirubin (mg/dl)

1 Punkt = < 2 mg/dl

2 Punkte = 2-3 mg/dl

3 Punkte = > 3 mg/dl

Quick (%) bzw. INR

1 Punkte = > 70% bzw. < 1,7

2 Punkte = 40-70% bzw. 1,7 – 2,3

3 Punkte = < 40% bzw. > 2,3

Aszites in der Sonografie

1 Punkt = nicht vorhanden

2 Punkte = gering

3 Punkte = moderat

Enzephalopathie

1 Punkt = keine

2 Punkte = Grad 1-2

3 Punkte = Grad 3-4

Gesamtsumme der Punkte:

5-6 Punkte = Child A

7-9 Punkte = Child B

10-15 Punkte = Child C

2.3.2 Model for End-Stage Liver Disease (MELD)

Der MELD-Score ist eine weitere Methode zur Einteilung der Schwere von Lebererkrankungen. In Deutschland wird er verwendet, um Organe für eine

Lebertransplantation an Patienten mit Leberzirrhose zu verteilen. Der Score basiert auf Serumkreatinin, Gesamtbilirubin und INR.

Formel 1:

$$\text{MELD Score} = 10 * (0,957 * \ln(\text{Kreatinin}) + 0,378 \ln(\text{Bilirubin}) + 1,12 \ln(\text{INR}) + 0,643)$$

Der Score ermöglicht eine Einschätzung des Kurzzeitüberlebens von Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose. Je höher der Score ausfällt, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient in den kommenden drei Monaten stirbt. (Kamath et al. 2001)

2.4 Komplikationen der Leberzirrhose

Eine dekompensierte Leberzirrhose wird durch das Auftreten von Komplikationen wie z.B. Aszites, einer HE oder einer Varizenblutung definiert und stellt einen Wendepunkt im Krankheitsverlauf dar. Die Prognose von Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose ist erheblich schlechter als bei Patienten mit kompensierter Leberzirrhose. (Gerbes et al. 2019) Die folgenden Abschnitte behandeln die Komplikationen, die sich aus einer Dekompensation ergeben.

2.5 Portale Hypertension

Die Portalhypertension ist mit der Entwicklung von gastroösophagealen Varizen, Aszites, spontaner bakterieller Peritonitis (SBP), hepatorenalem Syndrom (HRS), Hyperplenismus und hepatozellulären Karzinomen verbunden. (Bosch et al. 2007)

Eine Erhöhung des Drucks in der Pfortader über den normalen Bereich von 3 bis 5 mmHg wird als Portalhypertension bezeichnet. Die Entwicklung einer zirrhotisch-bedingten Portalhypertonie ist ein kumulativer Effekt des erhöhten portal-venösen Widerstands, der durch anatomische und funktionelle Veränderungen im intrahepatischen Kreislauf entstanden ist, die durch die splanchnische Vasodilatation und den erhöhten kardialen Outputs verursacht wurden. (Martell et al. 2010; Gunarathne et al. 2020) Die Ursachen der portalen Hypertension werden in prä-, intra- und posthepatische Kategorien eingeteilt. Zu diesen gehören prähepatische

Erkrankungen wie die Pfortaderthrombose, intrahepatische Erkrankungen wie das sinusoidale Obstruktionssyndrom, Leberzirrhose oder posthepatische Erkrankungen wie das Budd-Chiari-Syndrom. (J. Labenz & Gerbes, 2018) Die häufigste Ursache ist die sinusoidale portale Hypertension, die durch eine alkoholische oder virusinduzierte Leberzirrhose verursacht wird. (Reiberger, 2012)

Die Erhöhung des Widerstands beruht auf einer Verringerung des Gesamtquerschnitts der hepatischen Gefäße. Kollateralkreisläufe zwischen dem portalem und kavalem Venensystem bilden sich schrittweise aus, um dem Widerstand zu entgehen und einen kontinuierlichen Blutfluss zu gewährleisten. Durch den erhöhten Blutfluss erweitern die neu entstehenden portokavalen Anastomosen die normalerweise nicht beanspruchten Anastomosen und entstehen Gefäßerweiterungen, die als Varizen bezeichnet werden. (Gunarathne et al. 2020) Der entstehende Blutstau beeinträchtigt Organe wie die Milz, die der Leber vorgeschaltet sind. Die Folgen sind eine Anämie und Thrombozytopenie. (Gerbes et al. 2019)

Um zwischen einer portal-hypertensiven und einer nicht-portal-hypertensiven Ursache des Aszites zu differenzieren, ist es erforderlich, den SAAG (den Unterschied der Albuminkonzentrationen im Serum und in dem Aszites) bei der ersten Punktion zu bestimmen. (Gerbes et al. 2019) Nicht selektive Betablocker werden verwendet, um den Portaldruck zu senken, um Varizenblutungen zu vermeiden und die Überlebensfähigkeit der Patienten zu verbessern. (Gunarathne et al. 2020) Eine interventionelle Methode, die den portalen Druck reduziert und die Natriumausscheidung sowie die Nierenfunktion verbessert, ist die Schaffung eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts (TIPS). (Gunarathne et al. 2020; Groszmann et al. 2005)

2.6 Aszites

Die häufigste Ursache für Dekompensation bei Leberzirrhose ist der Aszites, die eine unphysiologische Ansammlung von freier Flüssigkeit in der Bauchhöhle bezeichnet. (Tsochatzis & Gerbes, 2017) Die renale Natriumretention, die durch die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und des sympathischen Nervensystems durch das reduzierte effektive Volumen aufgrund der arteriellen Splanchnikus-Vasodilatation verursacht wird, ist der Hauptfaktor für die Bildung von Aszites. (Soung Won Jeong, 2018) Zudem ist die Aldosteroninaktivierung aufgrund der

geminderten Stoffwechsellistung der Leber reduziert, somit wird die Wasserretention reaktiv verstärkt. Die aufgrund der gesenkten Syntheseleistung der Leber resultierende Hypalbuminämie und Eiweißverlust sorgen über Erniedrigung des kolloidosmotischen Drucks für Ödembildung. (Yoshiji et al. 2021)

Die sonographisch-assistierte Parazentese, eine Punktion der Bauchhöhle zur Entnahme der freien Flüssigkeit, erlaubt labordiagnostisch Aszites auf seinen Serum-Aszites-Albumin-Gradienten (SAAG) zu untersuchen. (J. Labenz & Gerbes, 2018) Sowohl im Serum als auch im Aszites wird Albumin gefunden, was es ermöglicht, den portalhypertensiven und nicht-portalhypertensiven Aszites zu unterscheiden. Eine Treffsicherheit von 97% deutet darauf hin, dass ein Aszites mit einem Wert über 1,1g/dl aufgrund einer portalen Hypertension entstanden sein muss. Um eine spontane bakterielle Peritonitis oder Malignität festzustellen oder auszuschließen, werden in den abgenommenen Proben bakteriologische und zytologische Untersuchungen durchgeführt. (J. Labenz & Gerbes, 2018)

Klinisch auffällig werden Patienten durch eine Zunahme des Bauchumfangs und Gewichts. Die Gewichtszunahme verteilt sich unproportional. Während der Bauch sich deutlich vorbildet, sind die Extremitäten dagegen eher kachektisch. Das sonographische Verfahren wird verwendet, um eine endgültige Diagnose von Aszites zu stellen. (J. Labenz & Gerbes, 2018) Es gibt verschiedene Möglichkeiten zur Therapie, wie z. B. medikamentöse Behandlung (Diuretika), eine Punktion mit Ablassen des Aszites (Parazentese), die Implantation eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Stent-Shunts (TIPSS) oder letztendlich die Transplantation der Leber. (Yoshiji et al. 2021)

2.7 Spontan bakterielle Peritonitis

Patienten mit Leberzirrhose und Aszites können eine spontan bakterielle Peritonitis (SBP) erleiden, eine Infektion der Peritonealhöhle, die potenziell tödlich sein kann. (Pimentel et al. 2021) Stationär behandelte Aszites-Patienten mit Zirrhose haben eine SBP-Inzidenz von 5 % bis 25 %. (Fiore et al. 2017; Shizuma et al. 2018) Wenn Risikofaktoren wie gastrointestinale Blutungen und ein niedriges Gesamteiweiß im Aszites (unter 1,5 g/dl) vorhanden sind, ist die Wahrscheinlichkeit einer Manifestation einer SBP erhöht. Eine stattgefundenene SBP erhöht die Wahrscheinlichkeit für ein

erneutes Auftreten innerhalb eines Jahres auf bis zu 68%. (J.Labenz & Gerbes, 2018) Die Mortalitätsraten variieren von 20 % bis 30 % je nach vorhandenen Risikofaktoren und steigen bei Rezidiven. Wenn die Anzahl der neutrophilen Granulozyten im Aszitespunktat mehr als 250 Zellen/ μ l beträgt, sollte eine SBP-Diagnose in Betracht gezogen werden. (Angeli et al. 2018)

Die Penetration von Darmbakterien wie E. Coli, Proteus und Anaerobiern durch die Darmwand ist der Grund für die Entstehung dieser bakteriellen Verbreitung. Auch das Auftreten von Infektionen durch multiresistente Bakterien (MDR) gewinnt zunehmend an Bedeutung. (Mattos et al. 2020) Aufgrund seiner Schwere sollte SBP sofort behandelt werden. Die Behandlung besteht aus Antibiotika- und Volumentherapie mit Albumin. (Angeli et al. 2018) Bei Nachweis einer SBP ist eine Therapieeinleitung mit Norfloxacin empfohlen und ist bis heute die am weitesten verbreitete prophylaktische Strategie. (J. Labenz & Gerbes, 2018; Pimental et al. 2021)

2.8 Hepatorenales Syndrom

Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose haben ein höheres Risiko für eine akute Niereninsuffizienz (AKI). (Carvalho et al. 2012) Patienten mit Leberzirrhose leiden unter einer Störung der Nierenfunktion, die als hepatorenales Syndrom (HRS) bezeichnet wird. Diese Störung wird durch eine Reduktion des renalen Blutflusses und der glomerulären Filtrationsrate gekennzeichnet. (Simonetto et al. 2020) Es wird angenommen, dass neben einer dekompensierten hyperdynamischen Zirkulation, auch systemische Entzündungen, zirrotische Kardiomyopathie und eine relative Nebennierenrindeninsuffizienz eine wichtige Rolle bei der Entwicklung einer HRS-AKI spielen. (Simonetto et al. 2020; Schrier et al. 1988) Das hepatorenale Syndrom kann in zwei Arten auftreten, je nachdem, wie sich die Schädigung der Nieren fortsetzt. Eine chronische Nierenfunktionsstörung wird als HRS-CKD (chronische Nierenkrankheit) abgekürzt, während eine akute Nierenfunktionsstörung als HRS-AKI bezeichnet wird. Im Jahr 2015 wurde eine überarbeitete Konsensempfehlung herausgegeben, die eine neue Definition und Klassifizierung von AKI enthält. (Angeli et al. 2014) Die Definition des hepatorenalen Syndroms (HRS) wurde auch geändert. Es wird jetzt als HRS-AKI und HRS-NAKI bezeichnet. Für die Diagnose einer HRS-AKI wird nach der aktualisierten Definition auf eine Erhöhung des Serumkreatinins um mindestens 0,3 mg/dl innerhalb von 48 Stunden oder eine Erhöhung des Serumkreatinins um

mindestens das 1,5-fache gegenüber dem Ausgangswert geachtet (Kreatininwerte innerhalb der letzten 3 Monate, wenn verfügbar). Weitere Anforderungen umfassen die Anwesenheit einer Leberzirrhose mit Aszites sowie das Fehlen von Anzeichen einer strukturellen Nierenschädigung, wie z. B. keine Proteinurie, keine Hämaturie und normale Ergebnisse im renalen Ultraschall. (Angeli et al. 2014) So wird bei Patienten mit Leberzirrhose, die die Anforderungen für eine HRS-AKI nicht erfüllen, eine funktionelle Nierenschädigung als HRS-NAKI (d.h. nicht-AKI) bezeichnet. Sie wird erneut in HRS-AKD und HRS-CKD unterteilt. In Bezug auf die Therapie haben mehrere RCTs gezeigt, dass Vasokonstriktoren bei der Behandlung von AKI-HRS effektiv sind. (Facciorusso et al. 2017) Terlipressin, Noradrenalin und eine Kombination aus Midodrin und Octreotid sind die verfügbaren Optionen. Für ein effektives Management der AKI-HRS kann eine Albumin-Infusion verwendet werden. Studien zeigen, dass Albumin eine breite Palette von positiv auswirkenden Eigenschaften hat, darunter eine Erhöhung des Volumens und positive Verstärkung der kardialen Inotropie. (Bortoluzzi et al. 2013) Die Niereninsuffizienz kann durch eine Normalisierung der Leberfunktion reversiert werden. Demnach kann man eine Verbesserung der Nierenfunktion nach einer Lebertransplantation erwarten. (Koppel et al. 1969; EASL clinical practice guidelines, 2010)

2.9 Hepatische Enzephalopathie

Sowohl bei chronischer Lebererkrankung als auch bei akutem Leberversagen ist die hepatische Enzephalopathie (HE) eine häufige und schwerwiegende Komplikation. (Rose et al. 2020)

Das Blut wird durch Umgehungskreisläufe an der Leber vorbeigeleitet, wodurch der hepatische First-Pass-Metabolismus umgangen wird, der zur Entgiftung giftiger Substanzen dient. Infolgedessen wird der Abbau von Stoffwechselprodukten wie Phenolen und Stickstoffverbindungen wie Ammoniak verringert. Durch die erhöhte Neurotoxizität wird die Hirnfunktion durch diesen Prozess beeinträchtigt. (Wright et al. 2011)

Die neuropsychiatrischen Anomalien von HE reichen von subklinischen Veränderungen wie leichter kognitiver Beeinträchtigung bis hin zu ausgeprägter Desorientierung, Verwirrtheit und Koma. Es werden auch Verhaltens- und

Sprachstörungen sowie extrapyramidal-motorische Symptome wie Hypo- oder Bradykinese, Hypomimie, Rigor oder Tremor beobachtet. (Vilstrup et al. 2014)

Die Symptome können gemeinsam oder unabhängig voneinander auftreten und variieren in der Intensität. Die Variation der Symptome macht die Diagnose einer HE nicht einfach. Es ist üblich, dass eine HE erst nach dem Ausschluss anderer möglicher Diagnosen diagnostiziert wird. Die HE wird je nach ihrer Ursprungskrankheit in einen Typ A, B oder C eingeteilt. (K. Weissenborn 2019) Wenn der Grund einer HE ein akutes Leberversagen ist, wird sie als Typ A klassifiziert. Wenn ein porto-systemischer Shunt ohne eine zusätzliche Lebererkrankung als Grunderkrankung vorliegt, wird von einer HE Typ B gesprochen. Im Gegensatz dazu beschreibt Typ C eine HE, die aufgrund einer Leberzirrhose entstanden ist. Eine Typ C HE zeigt in der Regel einen akuten oder episodischen Verlauf. Die HE wird durch die West-Haven-Kriterien (WHK) in Stadien eingeteilt. Die HE-Stadien werden in Grad I bis IV eingeteilt. Der Grad der Bewusstseinsstörung und die motorischen Einschränkungen werden in dieser Einteilung berücksichtigt. (C.Labenz 2021)

Neben der Klassifizierung der Stadien, dienen die WHK auch zur Diagnostik einer manifesten HE. Patienten, bei denen eine Leberzirrhose diagnostiziert wurde, aber klinisch nicht auffällig ist, werden als minimale Enzephalopathie (mHE) eingeordnet. So wurde die mHE als fünfter Grad der HE klassifiziert. Die Grundlage der Behandlung einer HE besteht darin, die Produktion von Ammoniak zu vermeiden oder zu reduzieren, sowie eine angemessene Einschränkung der Eiweißaufnahme mittels Ernährung. (Weissenborn & Pflugrad, 2019; Bahr, 2019)) Um die krankheitsbedingte Kachexie im Griff zu behalten, benötigen Leberzirrhotiker neben einer kohlenhydratreichen Ernährung auch Proteine in ihrer Ernährung. (Thyroff & Schuchmann, 2021)

Es wurden auch Medikamente zur Behandlung von HE entwickelt. Die S2k-Leitlinie der DGVS oder die internationale AASLD/EASL Practice Guideline geben Empfehlungen für medikamentöse Therapien. Durch die Verwendung von Lactulose, einem schwer resorbierbaren Disaccharid, wird die Bildung von Ammoniak im Darm verringert. (Weissenborn & Pflugrad, 2019) Leitliniengerecht wird es sowohl als Mittel der Wahl bei akuten HE-Episoden, als auch Sekundärprophylaxe eingesetzt. Falls die Behandlung mit dem Disaccharid nicht erfolgreich ist, kann eine antibiotische Behandlung mit Rifaximin durchgeführt werden. (Thyroff & Schuchmann, 2021)

Es ist schwierig, eine HE-Diagnose aufgrund ihrer komplizierten und vielfältigen Pathophysiologie zu stellen. Es gibt keinen diagnostischen Goldstandard, daher sind verschiedene Testverfahren, Graduierungen und Verlaufskontrollen von großer Relevanz. (J. Labenz & Gerbes, 2018) Für die Bewertung werden psychometrische Testverfahren wie der PSE-Syndrom-Test und neurophysiologische Verfahren wie das Elektroenzephalogramm (EEG) oder die Frequenz der Flimmerverschmelzung verwendet. (Weissenborn & Pflugrad, 2019)

2.10 Gebrechlichkeit – Frailty

2.10.1 Definition der Gebrechlichkeit

Der englischsprachige Begriff Gebrechlichkeit oder Frailty beschreibt ein multidimensionales Syndrom, das in vielen Bereichen der Medizin vorkommt. (Fried et al. 2001) Bis heute ist die Gebrechlichkeit als Altersphänomen in der Geriatrie stark vertreten. Der körperliche Verfall im Alter, der auf den Verlust an Reservekapazität und eine erhöhte Anfälligkeit gegenüber internen und externen Stressfaktoren zurückzuführen ist, ist mit der Gebrechlichkeit verbunden. (Wilson et al. 2017; Chen & Dunn, 2018)

2.10.2 Pathophysiologie der Gebrechlichkeit

Derzeit wird noch angenommen, dass sich die Gebrechlichkeit aus einer Vielzahl von dysfunktionalen Organsystemen heraus entwickelt. Es ist noch nicht vollständig geklärt, wie die genaue Pathophysiologie funktioniert, insbesondere in Bezug auf Lebererkrankungen. Trotzdem weisen die neuesten Erkenntnisse darauf hin, dass es bestimmte Faktoren gibt, die die Entstehung oder Progression der Gebrechlichkeit ankurbeln. (Wilson et al. 2017)

Es gibt bestimmte Risikofaktoren für Gebrechlichkeit bei Patienten mit Zirrhose. Zu den möglichen Komplikationen gehören beispielsweise Aszites oder eine offene hepatische Enzephalopathie. Die Gründe für die Entwicklung einer progressiven Gebrechlichkeit gehen jedoch weit über die üblichen Zirrhose-assoziierten Manifestationen hinaus. (Tandon et al. 2021) Die Gebrechlichkeit wird auch durch

extrahepatische Komplikationen wie Sarkopenie oder Unterernährung beeinflusst, sowohl in ihrer Entstehung als auch in ihrer Verschlechterung. Daher ist die Gebrechlichkeit, die aufgrund einer vorhandenen Leberzirrhose entsteht, ein komplexes Zusammenspiel aus verschiedenen zu behandelnden Faktoren. (Brivio et al. 2019; Wilson et al. 2017) Zu bedenken ist, dass die beschriebenen Faktoren sich nicht nur separat auf die körperliche Funktionalität auswirken, sie interagieren auch miteinander und können sich gegenseitig aggravieren. (Tapper 2019) Die Gebrechlichkeit kann auch als ein kumulativer Rückgang der körperlichen Verfassung betrachtet werden, die zufolge die Erschöpfung der homöostatischen Reserven fördert und die Verwundbarkeit für bereits kleinere Stressereignissen erhöht. (Brivio et al. 2019)

2.10.3 Sarkopenie

Die European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) schlug 2018 vor Sarkopenie als primäre Veränderung des Alterungsprozesses und als sekundäre Folge chronischer Erkrankungen zu definieren (Cruz-Jentoft et al. 2019), so dass sie kürzlich als neuer Code in der internationalen Klassifikation von Krankheiten (ICD) anerkannt wurde. (International Classification of Diseases 11th Revision, World Health Organization, 2019) Gebrechlichkeit wird daher auch oft mit dem Begriff der Sarkopenie, sprich Muskelschwund in Verbindung gebracht. Sarkopenie fasst einen progressiven und generalisierten Verlust an Skelettmuskelmasse, -kraft und -funktion zusammen. Die Muskelkraft ist ein wichtiger Bestandteil bei der Bestimmung der Gebrechlichkeit, jedoch ist zu betonen, dass Messungen der Sarkopenie allein nicht ausreichen, um eine vollständige Aussage über die Gebrechlichkeit zu machen. (Cruz-Jentoft et al. 2010)

Trotz der Tatsache, dass Sarkopenie eine häufig auftretende Komplikation der Zirrhose ist, bleibt die Diagnosestellung unklar. Die transversale Psoas-Muskeldicke (TPMT) ist die am weitesten verbreitete CT-Messung. (Golse et al. 2017; Durand et al. 2014) Mit ihren Studiendaten haben Durand et al. gezeigt, dass die TPMT-Ergebnisse signifikant mit der Mortalität assoziiert waren und sich unabhängig vom MELD-Na-Score verhalten. Das Mortalitätsrisiko stieg um 15 % pro TPMT-Einheit. (Durand et al. 2014)

In einer retrospektiven Studie betonen Tandon et al. die Auswirkungen des Muskelabbaus bei Patienten, die auf der Warteliste für Lebertransplantationen stehen. Er erklärt, dass bei Patienten mit einem MELD unter 15 eine geringe Muskelmasse ein Risikofaktor für den Tod darstellt. (Tandon et al. 2012)

Des Weiteren kann man sagen, dass verschiedene Komponenten aus dem endokrinen, neuromuskulären, immunen und skelettalen System sich auf die Gebrechlichkeit auswirken. (Laube et al. 2018) Ein chronischer Zustand systemischer Entzündung führt sowohl bei der Gebrechlichkeit als auch beim Krankheitsbild der Zirrhose zum Muskelabbau. (Clegg et al. 2013)

Der graduelle Verlust an Muskelmasse und- kraft fördert eine sesshafte Lebensweise. Kahn et al. beschreibt in seiner Ausarbeitung bezüglich Auswirkungen von Sarkopenie und Frailty, dass ein sitzender Lebensstil als führender Prädiktor für Morbidität und Mortalität anzuerkennen ist. Besonders sind es Patienten mit Zirrhose, die aufgrund zahlreicher nutritiver Mangelerscheinungen und funktionellen Dysfunktionen einen wenig aktiven Alltag aufweisen. (Khan et al. 2018)

Wenn man den endokrinen Zustand eines gebrechlichen Patienten betrachtet, wird festgestellt, dass er einen erheblichen Mangel an Wachstumshormonen aufweist. (Hari 2021) Das endokrine Ungleichgewicht führt zu einem kontinuierlichen Mangel an physiologischen Reserven, was Prozesse wie die Regeneration der Leber verlangsamt und andere zelluläre Antworten verringert. (Laube et al. 2018) Gebrechlichkeit wird mit einem chronisch entzündlichen Aktivierungszustand verglichen, der einem dysfunktionalem Immunsystem ähnelt. (Leng et al. 2002) Die Entzündungsaktivierung und Immundysfunktion bei einer Zirrhose sind ähnlich. Bei Lebererkrankungen tritt eine erworbene Immunschwäche in Verbindung mit einer systemischen Entzündung auf, die durch anhaltende zirrhose-bedingte Schäden ständig ausgelöst wird und bei erhöhter portalen Hypertension verschlimmert wird. (Dirchwolf & Ruf, 2015)

Hinsichtlich der Gebrechlichkeit ist die neuromuskuläre Modulation zu berücksichtigen, die sich in einer Verringerung von hoch stoffwechselaktiven Neuronen äußert. Sie ist auch bei Zirrhose-Patienten zu beobachten, insbesondere bei vorliegender HE und Hyperammonämie. (Albrecht & Jones, 2000) Aufgrund der Hinweise auf eine Interaktion zwischen Hyperammonämie und Muskelzellen wird angenommen, dass Ammoniak die direkte oxidative Schädigung von Mitochondrien verursacht, was zur Autophagie von Skelettmuskelzellen führt. (Jindal et al. 2019)

2.10.4 Malnutrition

Mangelernährung oder auch Malnutrition genannt, beschreibt Mangelerscheinungen bzw. ein Ungleichgewicht in der Energie- und/oder Nährstoffaufnahme. Sie entsteht durch negative Energiebilanz, Appetitlosigkeit, schnelle Sättigung und verminderte Nahrungsaufnahme. (Visser et al. 2017) Insbesondere Begleiterkrankungen wie Aszites, portale Hypertension oder Abhängigkeiten wie Alkoholismus verschlimmern die Situation bei Patienten mit Zirrhose. (Ebadi et al. 2019)

Die Leberzirrhose ist in dieser Hinsicht mit einem beschleunigten Hungerzustand vergleichbar. Wie bereits erwähnt, treten bei Leberzirrhose katabole Prozesse auf. (Glass et al. 2013; Tandon et al. 2021) Der Glykogenspeicher des Körpers ist aufgrund der zu kompensierenden Mangelernährung ausgeschöpft. Beide Aspekte, sowohl aktiver Katabolismus als auch der Verbrauch eigener Kohlenhydratreserven regen weitere Energiequellen an. (Hari 2021) Fettsäureabbau und Proteinverlust sind die Folge. Der Körper eines Patienten mit Leberzirrhose neigt dazu Muskelfasern durch Fettzellen zu ersetzen. Der Prozess nennt sich Myosteatose, er kann den Verlust der Muskelfunktion und die Abnahme der Muskelkraft weiter beschleunigen. (Hari 2021)

Es erfordert verschiedene Kriterien, um eine Mangelernährung zu diagnostizieren. Die Diagnose ist abhängig von phänotypischen und ätiologischen Merkmalen. Eine Einschätzung der Unterernährung ist besonders bei Zirrhose-Patienten schwierig, da viele Instrumente zur Beurteilung des Ernährungsstatus nicht zuverlässig sind. (Nishikawa et al. 2015) Außerdem sind die typisch klinischen Zirrhose-Komplikationen zu beachten, die Messungen erschweren. Beispielsweise leiden viele Leberzirrhose-Patienten an Flüssigkeitsüberlastung durch die erniedrigte Proteinmenge im Körper. Daher sind Angaben zum Körpergewicht und BMI keine zuverlässigen Messgrößen. (Traub et al. 2021) Die Tatsache, dass bei Zirrhose die Prävalenz von Sarkopenie und Malnutrition zwischen 23 % und 60 % liegt, untermalt die enge Verbindung zwischen beiden Faktoren und der Gebrechlichkeit. (Bunchorntavakul & Reddy, 2020) Die Überschneidung von mehreren Einflussfaktoren sorgt gleichzeitig auch für mehrdimensionale Probleme. (Roberts et al. 2021) Da Morbidität und Mortalität erheblich beeinflusst werden, ist eine schnelle Bewertung und ein angemessenes Management aller Faktoren notwendig. (Tandon et al. 2021) Unterernährung beeinträchtigt den Heilungsprozess des Körpers und erhöht das Risiko für

Funktionsstörungen, Infektionen, Stürze, Krankenhausaufenthalte und Mortalität, wie Studien gezeigt haben. (Griffin et al. 2020; North et al. 2018) Ein multidisziplinäres Team sollte bei Patienten mit Zirrhose ein Ernährungsscreening und spezifische Sarkopenietests durchführen. Dabei ist es wichtig, bei der Ernährung auf eine ausreichende Protein- und Kalorienaufnahme zu achten. (Bunchorntavakul & Reddy, 2020)

2.10.5 Untersuchungsmethoden der Gebrechlichkeit

Es existieren verschiedene Konzepte zur Quantifizierung der Gebrechlichkeit, dabei sind die im Folgenden geschilderten Methoden, am häufigsten im klinischen Alltag in Gebrauch.

1. Fried Frailty Index (FFI)

Der Fried Frailty Index (FFI), auch als „physical phenotype of frailty“ bezeichnet, ist weit verbreitet. Er untersucht die Gebrechlichkeit anhand von fünf Merkmalen, darunter fallen Erschöpfung oder geringe Vitalität, verminderte körperliche Aktivität und Gehgeschwindigkeit sowie ungewollter Gewichtsverlust und reduzierte Muskelkraft, gemessen anhand der Handgriffstärke. (Fried et al. 2001; Buttery et al. 2015)

2. Frailty Index (FI)

Der Frailty Index (FI) ist eine modifizierte Methode, die von Rockwood et al. 2006 und Mitnitski et al. 2001 entwickelt wurde. Der FI lässt sich mittels der Summe der Anzahl von definierten Gesundheitsdefiziten berechnen. Das Score-System ist umfangreicher im Vergleich zum FFI nach Fried. Zu den funktionellen Aspekten werden beim FI auch kognitive und soziale Kriterien miteinbezogen. (Faller et al. 2019)

3. Clinical Frailty Scale (CFS)

In seiner Klassifizierung berücksichtigt das CFS negative gesundheitliche Auswirkungen, die am häufigsten auftreten, wenn altersbedingte Gesundheitsdefizite

zunehmen. Da CFS nur für ältere Menschen (mit einem Alter von mindestens 65 Jahren) validiert wurde, sollte es auch für diese Altersgruppe angewendet werden. Es besteht aus einer 9-Punkte-Skala, die auch unheilbar kranke und sehr schwer gebrechliche Patienten berücksichtigt. (Mendiratta et al. 2021) Zusätzlich werden bestimmte Themen wie Komorbidität, Funktion und Kognition in die Analyse einbezogen. (Church et al. 2020) Die Skala konzentriert sich auf sichtbare Themen wie Mobilität, Gleichgewicht, Benutzung von Gehhilfen, Essen, eigenständiges Anziehen, Einkaufen oder Kochen. Die CFS kann von allen qualifizierten Gesundheits- oder Pflegekräften durchgeführt werden. (Rockwood et al. 2005) Die Bewertung bezieht sich nicht auf den aktuellen Zustand, sondern auf Fähigkeiten, die vor zwei Wochen vorhanden waren. (Rockwood et al. 2005)

4. Liver Frailty Index (LFI)

Der Liver Frailty Index (LFI) ist ein validiertes Messinstrument, um Gebrechlichkeit bei Patienten mit Leberzirrhose zu messen und quantifizieren. (Lai et al. 2020) Aufgrund der Tatsache, dass eine Leberzirrhose nicht nur die Leber betrifft und mit mehreren Komplikationen wie Sarkopenie, Mangelernährung und verminderter körperlicher Funktionsfähigkeit einhergeht, ist ein Messinstrument erforderlich, das die Gebrechlichkeit für diese Patientengruppe darstellt. (Wang et al. 2019)

Das Ziel des Liver Frailty Index ist es, die oben genannten Faktoren zu bewerten, die zur Gebrechlichkeit beitragen. Daher kann der LFI als Instrument zur objektiven Bewertung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei Patienten mit Zirrhose verwendet werden. Er basiert auf den Ergebnissen von drei leistungsbasierten Tests: Gleichgewichtsübungen, Aufstehen von einem Stuhl auf Zeit und Handgriffstärke. Außerdem wird bei der Berechnung des LFI das Geschlecht berücksichtigt. (Lai et al. 2019)

Grundsätzlich gibt drei Kategorien, die die Leistungsfähigkeit von Patienten mit Leberzirrhose kategorisieren. Patienten sind funktionell robust („non-frail“), gebrechlich („frail“) oder in einem grauen Bereich liegend („pre-frail“). (Gill et al. 2006; Bauer & Sieber, 2008; Fried et al. 2005)

Zur Einteilung wurden für den LFI-Cut-offs entwickelt. Ein Wert unter 3,2 wird als robust angesehen, alle Werte zwischen 3,2 und 4,4 werden als pre-frail und jeder Wert über 4,5 als frail definiert. (Lai et al. 2019)

2.10.6 Subtests des LFI

2.10.6.1 Handgriffstärke

Wie in der Abbildung dargestellt, greift der Proband mit seiner dominanten Hand das Handkraftdynamometer. Anschließend sollte der Kraftmesser so fest wie möglich gedrückt werden. Während der Messung sollten sowohl das Gerät als auch die Hand nicht auf einer Oberfläche abgesetzt werden. Dieser Vorgang wird dreimal durchgeführt. Jeder Versuch, der gemessen wurde, wird in Kilogramm angegeben. Das Ziel ist es, sicherzustellen, dass das Gerät nach jedem neuen Versuch wieder auf null gesetzt wird. (Lai et al. 2019; *Liver frailty index*. (o. J.). Ucsf.ed)

Abbildung 2 Handgriffstärke; Dynamometer;
<http://liverfrailtyindex.ucsf.edu/instructions.html>



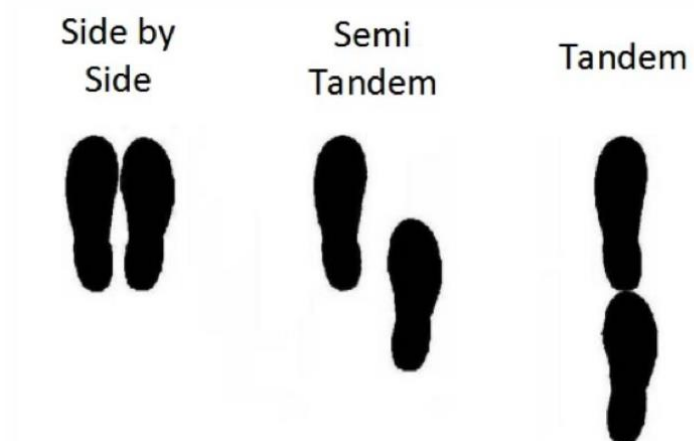
2.10.6.2 Aufstehen von einem Stuhl auf Zeit

Bei diesem Test muss der Teilnehmer fünf Mal aus einer sitzenden Position aus einem Stuhl aufstehen und sich wieder setzen. Es ist wichtig, die Arme nicht zum Abstützen zu verwenden. Es wird empfohlen, dass die Arme beim Aufstehen über die Brust gefaltet werden. Der Timer startet, sobald der Patient zum ersten Mal aus dem Stuhl aufsteht und stoppt nach dem fünften Aufstehen. Gelingen keine fünf Wiederholungen der Übung innerhalb von 60 Sekunden, wird für die Zeit eine Null eingetragen. (Lai et al. 2019; Liver frailty index. (o. J.). Ucsf.ed)

2.10.6.3 Gleichgewichtsübungen

In diesem Fall muss der Teilnehmer drei verschiedene Positionen für jeweils 10 Sekunden ausführen. Der Befragte soll ohne jegliche Unterstützung in entsprechend vorgegebener Position freistehen. Sobald sich der Proband in der richtigen Position befindet, wird der Timer gestartet. Falls der Proband aus der Position fällt oder sich abstützen muss, wird die Zeit angehalten und dokumentiert. (Lai et al. 2019; Liver frailty index. (o. J.). Ucsf.ed)

Abbildung 3 Balance, Subtest Liver Frailty Index; Liver Frailty Index (ucsf.edu); University of California San Francisco; <https://liverfrailtyindex.ucsf.edu/instructions.html>



2.10.7 Liver Frailty Index – Bedeutung für die Klinik eines Patienten mit Leberzirrhose

Abbildung 4 Diagnose, Konsequenzen und mögliche Behandlungen für Frailty bei fortgeschrittener Lebererkrankung (nach Laube et al. 2018)

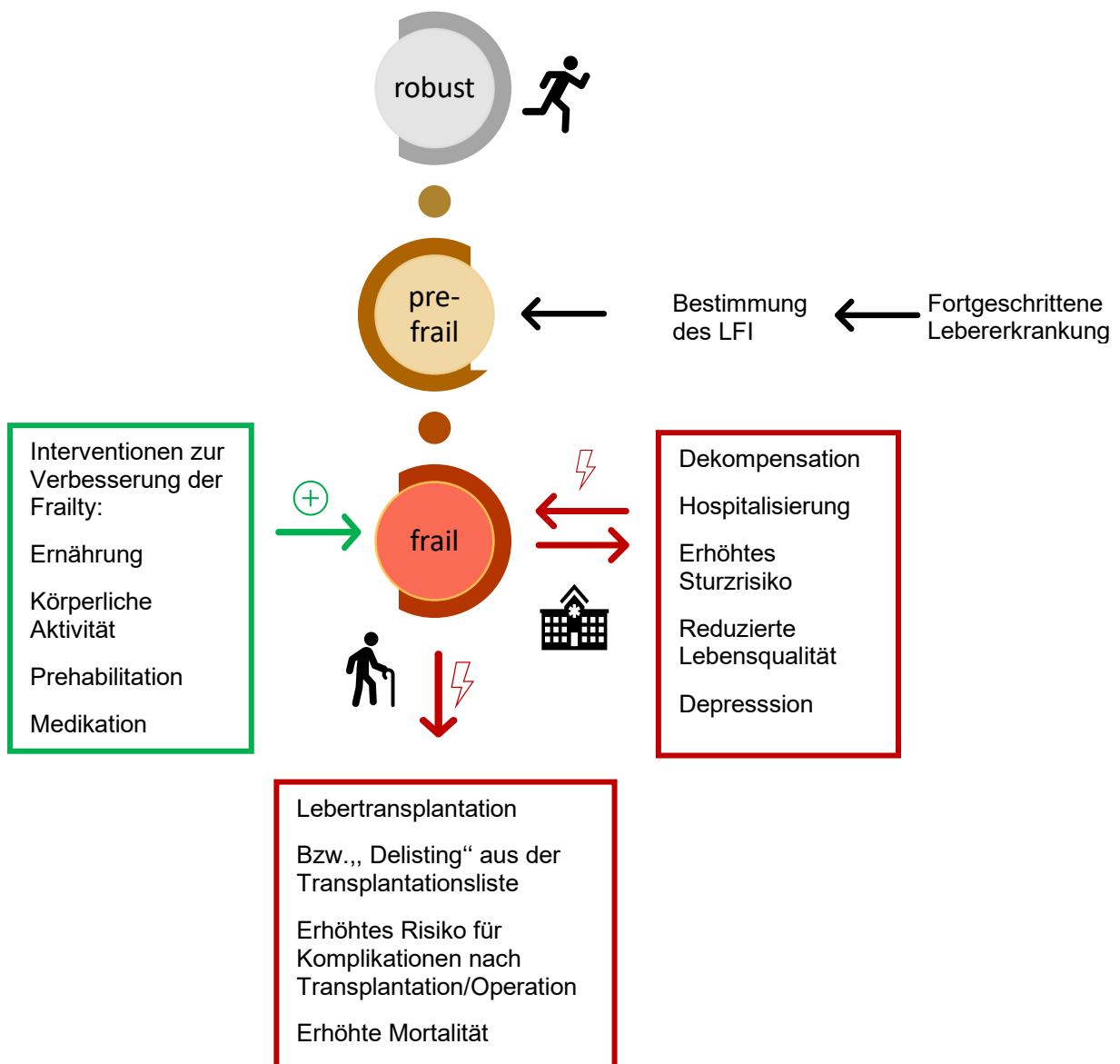


Abbildung 4 illustriert den Zusammenhang zwischen Frailty und Lebererkrankung. Der LFI ist ein Instrument zur Bestimmung der Gebrechlichkeit. Wenn man die Kategorie "frail" genauer betrachtet, kann man anhand der Pfeile erkennen, dass die aufgelisteten Elemente miteinander verbunden sind und sich gegenseitig beeinflussen. Die Entdeckung einer effektiven Behandlung könnte eine Vielzahl klinischer Ergebnisse verbessern, angesichts der zahlreichen gesundheitlichen Auswirkungen, die durch Gebrechlichkeit verursacht werden. Beispiele für mögliche Interventionen sind aufgeführt. Ein Beispiel, das in der Abbildung aufgeführt ist, zeigt das Zusammenspiel zwischen Frailty und zirrrosebedingten Komplikationen. Eine Dekompensation verschlechtert die Frailty und genauso umgekehrt auch. Gleichzeitig kommt hinzu, dass ein sehr gebrechlicher Zustand sich negativ auf die Dauer der Hospitalisation und die Genesung des Patienten auswirkt. Dies soll darauf hindeuten, dass Frailty nicht die Wahrscheinlichkeit einer bestimmten Komplikation erhöht, sondern vielmehr die physiologische Reserve verringert wird, um Komplikationen der Zirrhose insgesamt standzuhalten, was zu einer erhöhten Inzidenz und Schwere dieser Ereignisse führt. (Laube et al. 2018)

Daher ist der LFI nicht geeignet, um den Schweregrad der Leberzirrhose zu messen oder einzuschätzen. Er berechnet einen Wert, der die Auswirkungen von extrahepatischen Komplikationen wie Unterernährung, Sarkopenie und anderen funktionellen Störungen berücksichtigt. Mithilfe des Index ist es möglich verschiedene Determinanten der Gebrechlichkeit zu quantifizieren. (Montano-Loza et al. 2015) Diese Quantifizierung hat besondere Relevanz bei Patienten mit Leberzirrhose. In einer Studie von Lai et al. ermittelten man die mediane LFI von zwei Gruppen. Eine Gruppe von Personen ab 65 Jahren, die keine Lebererkrankung hatten, und eine andere Gruppe von Personen jeder Altersgruppe, die eine Leberzirrhose hatten. Dabei fiel der LFI-Score für die Zirrhose-Erkrankten höher aus (3,3 vs. 3,8). (Lai et al. 2019) Ein derartiger Befund legt nahe, dass der Gesundheitszustand eines Patienten mit Leberzirrhose, unabhängig von seinem Alter, ähnlich dem einer älteren Gruppe in der Allgemeinbevölkerung ist. Demzufolge ist ein Leberzirrhose-Patient aufgrund seiner Erkrankung zusätzlich auch den Risiken und Komplikationen eines Hochbetagten ausgesetzt. Unter Berücksichtigung dieses Aspekts, ist es wichtig in der Einschätzung des Allgemeinzustands eines Leberzirrhose-Patienten auf mehrere physischen Bereiche zu achten. (Lai et al. 2019)

2.10.8 Gebrechlichkeit als Risikofaktor für einen schlechteren Erkrankungsverlauf bei Patienten mit Leberzirrhose

Die zahlreichen Einflussbereiche, die von der Gebrechlichkeit negativ potenziert werden, zeigen das Ausmaß an Einschränkungen, die ein gebrechlicher Patient erleben muss. Es besteht die Gefahr, dass die Selbstständigkeit, die Teilnahme am täglichen Leben und die Lebensqualität in Gefahr sind. Darüber hinaus sind gebrechliche Patienten häufiger auf Hilfe und Pflege angewiesen. (Hoogendijk et al. 2019) Die zunehmenden Beeinträchtigungen erregen Aufmerksamkeit in vielen Bereichen des Gesundheitswesens und sind Grund dafür, dass in vielen medizinischen Fachbereichen die Identifikation der Gebrechlichkeit zunehmend eingeführt wird. (Hoogendijk et al. 2019)

Es bleibt schwierig, eine wahre Prävalenz zu definieren und ein universelles Werkzeug zu validieren, das in allen klinischen Situationen einsetzbar ist, obwohl die Ermittlung der Gebrechlichkeit in zahlreichen Bereichen als Instrument verwendet wird. Dazu gehört die Bestimmung des Outcomes vom funktionellen Abbau, Häufigkeit der Krankenhauseinweisungen, Pflegebedürftigkeit und Tod in verschiedenen Populationen. (Chen & Dunn, 2018)

Je nach Diagnose- und Einschlusskriterien liegt die Prävalenzrate der Gebrechlichkeit bei Patienten, die auf eine Lebertransplantation (LT) warten, zwischen 17 % und 49 %. (Laube et al. 2018) Die Gebrechlichkeit ist nicht nur mit einer höheren Mortalität verbunden, sondern auch mit einem höheren Risiko für Krankheitsfälle, Krankenhausaufenthalte und Pflegebedürftigkeit. (Fuchs et al. 2015)

Lai et al. beschreibt in einer Studie aus dem Jahr 2014 den Zusammenhang zwischen FFI-Score und Mortalität. Ein Anstieg des FFI-Scores um eine Einheit erhöht das Risiko, auf der Warteliste für eine Lebertransplantation zu versterben, um 45 %. Diese Ergebnisse zeigen auch, dass Gebrechlichkeit bei der Einschätzung der Prognose vor einer potenziellen Listung von Patienten mit Leberzirrhose für eine Lebertransplantation eine wichtige Rolle spielt. (Lai et al. 2014)

Es wurde auch gezeigt, dass Gebrechlichkeit mit einer höheren Hospitalisierungsrate assoziiert ist. Eine Studie von Sinclair et al. konnte zeigen, dass Gebrechlichkeit mit der Gesamtzahl der jährlichen Krankenhausaufenthaltsstage assoziiert war. (Sinclair et al. 2017)

Eine aktuelle prospektive Studie untersuchte die Auswirkungen von Gebrechlichkeit, gemessen mit dem LFI, auf das Dekompensations- und Krankenhausaufenthaltsrisiko von kompensierten Patienten mit Leberzirrhose. In dieser Studie entdeckten Siramolpiwat et al., dass Patienten, die als gebrechlich eingestuft wurden, im Vergleich zu robusten und pre-frailen Patienten ein signifikant höheres Risiko für eine Dekompensation (0% vs. 8.5% vs. 18.4%, $p = 0.009$) und eine ungeplante Hospitalisierung, während der Nachbeobachtung hatten. (Siramolpiwat et al. 2021)

Um die Prognose von Patienten mit Leberzirrhose zu verbessern, wäre es wünschenswert, Prädiktoren zu identifizieren, die Patienten mit einem erhöhten Risiko für eine kurzfristige Wiederaufnahme des Krankenhauses identifizieren können. Serper et al. konnten auch in ihrer Studie zeigen, dass eine Verbindung zwischen LFI und Rehospitalisierung besteht. Nach der Hospitalisierung nach dem Index wurden 68 % der Patienten innerhalb von 25 Tagen wieder aufgenommen, wobei 59 % als „frail“ eingestuft wurden. (Serper et al. 2021) Anhand von Messungen mit der Braden-Skala zeigten Tapper et al., dass die Gebrechlichkeit mit der Verweildauer und Entlassung von Patienten mit Leberzirrhose assoziiert ist. Die Rückübernahmerate für 30 Tage betrug 26,6 % und die Entlassungsrate in eine Rehabilitationseinrichtung 14,3 %.

Aufgrund des hohen Risikos der Wiederaufnahme ins Krankenhaus ist es äußerst wichtig, Prädiktoren zu finden, die ein besseres Patientenmanagement ermöglichen. Um frühzeitig erneute Dekompensationen zu erkennen und diese möglicherweise früh im ambulanten Setting behandeln zu können, müssten diese Patienten in engmaschigere ambulante Überwachungsprogramme eingeschlossen werden. Der LFI wurde in diesem Zusammenhang in einem europäischen Kollektiv noch nicht untersucht. Daher waren es die Ziele dieser Promotionsarbeit:

- Untersuchung der Prävalenz von Gebrechlichkeit bei Patienten mit Leberzirrhose am Ende ihres jeweiligen stationären Aufenthalts.
- Untersuchung des prädiktiven Nutzens von Gebrechlichkeit definiert durch den sogenannten „Liver Frailty Index“ (LFI) zur Vorhersage einer Rehospitalisierung innerhalb von 30 Tagen nach stationärer Entlassung.

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Diese Studie untersucht die Gebrechlichkeit als Risikofaktor für die Rehospitalisierung von Patienten mit Leberzirrhose und ist eine prospektive, monozentrische Kohortenstudie mit Standort in Mainz. Die Patienten wurden innerhalb von 48 Stunden vor der geplanten stationären Entlassung eingeschlossen. Die Untersuchung der elektronischen Krankenakte im Krankenhaussystem der Universitätsmedizin Mainz wurde retrospektiv durchgeführt, um eine Rehospitalisierung innerhalb von 30 Tagen nach der Entlassung zu erfassen.

Die Studie wurde gemäß den Grundsätzen der Helsinki-Erklärung von 1975 und ihren späteren Änderungen durchgeführt. Die Genehmigung für die Studie wurde von der Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz erteilt. Jeder Teilnehmer musste schriftlich seine Zustimmung zur Teilnahme an der Studie geben.

Die Ergebnisse der Studie wurden bereits im Rahmen einer Originalarbeit, „Liver Frailty Index for Prediction of Short-Term Rehospitalization in Patients with Liver Cirrhosis“ publiziert. (Kaps et al. 2022)

3.2 Studienpopulation mit Ein-und Ausschlusskriterien

Im Zeitraum von September 2019 bis Dezember 2020 wurden im Cirrhose Centrum Mainz (CCM) der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz in Deutschland insgesamt 88 stationäre Zirrhose-Patienten prospektiv rekrutiert und in eine Datenbank eingetragen. Fünf Patienten wurden aufgrund aktiver maligner Erkrankungen oder fehlender Nachbeobachtung ausgeschlossen. Schließlich wurden insgesamt 83 Patienten eingeschlossen und ausgewertet. Der primäre Endpunkt dieser Studie war eine ungeplante Rehospitalisierung innerhalb von 30 Tagen nach Entlassung aus dem Krankenhaus.

Während der letzten 48 Stunden des Krankenhausaufenthalts wurden der allgemeine Zustand und die körperliche Funktionsfähigkeit der Patienten bewertet. Die Ursachen der zugrunde liegenden Lebererkrankung wurden anhand von klinischen, serologischen und histologischen Befunden sowie der Anamnese bestimmt. Die Diagnose der Zirrhose wurde von einem erfahrenen Hepatologen unter

Berücksichtigung der Histologie, des typischen Erscheinungsbildes im Ultraschall oder der radiologischen Bildgebung, der endoskopischen Merkmale durch den portalen Hypertonus und der Anamnese gestellt. Die Krankheitsvorgeschichte, einschließlich im Krankheitsverlauf vorkommende Dekompensationsgeschehen, sowie die klinisch-biochemischen Blutanalysen wurden für jeden Patienten detailliert erfasst. Bei Studieneinschluss wurden der MELD und der CP berechnet, um den Schweregrad der Lebererkrankung zu bestimmen. (Wiesner et al. 2001; Pugh et al. 1973)

3.3 Durchgeführte Tests

Liver frailty Index

Nachdem ein Zustand der Rekompensation erreicht wurde, wurde jeder Patient im Rahmen der klinischen Routineuntersuchung in den letzten 48 Stunden seines Krankenhausaufenthalts mit dem LFI getestet. Die Informationen zum Ablauf der Subtest wurde der Seite <http://liverfrailtyindex.ucsf.edu> entnommen.

Das LFI besteht aus den folgenden drei physikalischen Tests und wurde von einer qualifizierten medizinischen Fachkraft durchgeführt:

1.) Handgriffstärke: Durchschnitt aus drei Versuchen, gemessen an der dominanten Hand des Patienten mit einem Dynamometer.

Der Patient soll die dominante Hand verwenden, um den Dynamometer zu greifen. Zusätzlich soll die Schulter und der Unterarm neutral positioniert und der Ellenbogen aufrecht in einer 90° Stellung gehalten werden. Während des Tests darf der Dynamometer nicht abgestützt werden. Anschließend soll der Patient das Gerät für einige Sekunden mit voller Kraft festzudrücken. Nach Loslassen wird der Wert in Kilogramm notiert. Der Test wird dreimal durchgeführt. Nach jedem Versuch wird das Gerät auf null zurückgesetzt.

2.) Aufstehen von einem Stuhl auf Zeit: Gemessen als die Anzahl der Sekunden, die der Patient benötigt, um fünf Stuhlständer mit gefalteten Armen über der Brust durchzuführen.

Jede Bewegung wird beschrieben und gezeigt. Dann wird der Patient gebeten, seinen Körper zu bewegen. Wenn eine bestimmte Bewegung nicht möglich ist

oder der Patient glaubt, dass er sich instabil fühlt, sollte er zum nächsten Versuch gehen. Es wird empfohlen, dass der Patient auf einem Stuhl sitzt, die Füße den Boden berühren und die Arme vor der Brust verschränkt werden. Der Patient wird dann angewiesen, so schnell wie möglich fünf Stuhlständer zu machen. Der Instruktor demonstriert am besten den gewünschten Bewegungsablauf.

Der Patient muss bei jedem Stuhlstand vollständig aufstehen und sich so schnell wie möglich wieder hinsetzen, ohne zwischendurch anzuhalten. Wenn der Patient müde und kurzatmig wird oder seine Hände benutzt, sollte die Stoppuhr angehalten werden. Auf Nachfrage kann das Timing fortgesetzt werden, wenn der Patient anhält und müde zu sein scheint, bevor er die fünf Stuhlstände fertiggestellt hat. Falls der Patient den Test nicht mehr beenden kann, wird die Stoppuhr zurückgesetzt. Es ist erforderlich, die Gesamtzeit in Sekunden mit einer Dezimalstelle aufzuzeichnen, wenn der Patient alle fünf Stuhlstände innerhalb von 60 Sekunden abgeschlossen hat. Falls nicht alle fünf Stuhlstände innerhalb von 60 Sekunden erreicht werden, soll die Zeit auf null gesetzt werden.

3.) Gleichgewichtsübungen: Gemessen wird die Anzahl der Sekunden, die der Patient in drei Positionen (Füße dabei nebeneinander, Semi-Tandem und Tandem) für eine maximale Zeit von jeweils 10 Sekunden ausbalanciert.

Der Instruktor kann dem Patienten helfen, sich in die richtige Position einzufinden. Allerdings müssen die Positionen ohne externe Hilfe von einer Person oder einem Gehstock gehalten werden. Während des Tests kann der Patient seinen Körper bewegen, um das Gleichgewicht zu halten, muss jedoch seine Füße in der richtigen Position beibehalten. Um das Gleichgewicht zu halten, kann der Patient seine Arme verwenden, seine Knie beugen oder den Körper bewegen, aber die Füße dürfen nicht bewegt werden. Wenn der Patient keine Position für 10 Sekunden halten kann, wird ihm eine zweite Chance gegeben. Falls dies dann immer noch nicht möglich ist, wird die Zeit angegeben, in der die Position eingehalten wurde. Das Ergebnis wird in Sekunden notiert.

Die Positionen sollten vom Instruktor vorgeführt werden.

Side-by-Side-Balance: Patient steht für 10 Sekunden mit den Füßen Seite an Seite zusammen.

Semi-Tandem: Patient berührt mit der Seite der Ferse des einen Fußes den großen Zeh des anderen Fußes für 10 Sekunden.

Tandem-Balance-Position: Patient steht für 10 Sekunden mit der Ferse des einen Fußes vor dem anderen, dabei berühren die Zehen die Ferse.

Der LFI wurde basierend auf den Ergebnissen der durchgeführten Tests unter Verwendung des online verfügbaren Rechners unter <http://liverfrailtyindex.ucsf.edu> berechnet. Höhere LFI-Zahlen deuten auf ein höheres Maß an körperlicher Funktionseinschränkung hin, während Patienten mit einem Cut-off von $LFI \geq 4,5$ als gebrechlich eingestuft wurden. (Lai et al. 2017)

3.4 Diagnosestellung

Jeder Patient wurde von einem erfahrenen Hepatologen untersucht und studiengerecht ausgewählt. Die Ätiologie der zugrunde liegenden Leberzirrhose wurde ermittelt. Die Gebrechlichkeit wurde klinisch anhand des LFI detektiert. Der LFI setzt sich aus drei Subtests zusammen, die jeder Patient durchläuft. Die Messergebnisse wurden auf der Seite „Liver Frailty Index (ucsf.edu)“ verrechnet. Auf der von uns genutzten Seite waren die Cut-offs bereits festgelegt, sodass jeder Patient, dessen Wert gleich oder höher 4,5 lag als frail eingestuft wurde. Alle Patienten, die im Bereich zwischen 3,2-4,4 lagen, galten als pre-frail. Und alle Werte unter 3,2 sind als robust zu betrachten. Die laborchemische Untersuchung wurde bei allen Patienten ebenfalls zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses erhoben.

3.5 Laboruntersuchungen

Im Anschluss der LFI-Messung wurde bei jedem Patienten eine Blutentnahme durchgeführt. Folgende Laborparameter wurden untersucht:

- Hämoglobin
- Elektrolyte (Kalium, Natrium, Magnesium)
- Leberwerte (AP, Gesamt-Bilirubin, GOT, GPT, γ -GT)
- Albumin
- Entzündungsparameter (CRP)
- Gerinnungswerte (Thrombozyten, Quick, INR, aPTT)
- Nierenwerte (Kreatinin, Harnstoff)

3.6 Primärer Endpunkt und Follow-up

Der primäre Endpunkt dieser Studie war es die Rehospitalisierung innerhalb von 30 Tagen nach Entlassung aus dem Krankenhaus zu erfassen. Die Erhebung erfolgte durch die Einsicht in die Patientenakten.

3.7 Statistik

3.7.1 Statistische Analyse

Die Daten wurden mit IBM SPSS Statistic Version 25.0 (Armonk, NY: IBM Corp.) und GraphPad Prism Version 8.0.2 (GraphPad Software, Kalifornien, USA) ausgewertet.

Quantitative Daten werden als Mediane mit Interquartilenbereichen (IQR) ausgedrückt und paarweise Vergleiche für quantitative Variablen wurden mit einem ungepaarten t-Test oder mit dem Mann-Whitney U Test durchgeführt. Die kategorischen Variablen werden als Häufigkeiten und Prozentangaben ausgedrückt. Zum Vergleich von zwei oder mehr Patientengruppen wurde ein Chi-Quadrat-Test angewendet.

Als erstes, um zu untersuchen, wie der LFI und seine physikalischen Subtests die 30-tägige Rehospitalisierung prognostizieren, wurde zunächst die Fläche unter der AUROC-Kurve und die entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle (95% KI) berechnet.

Zusätzlich wurde mit Hilfe des Youden Index ideale Cut-offs für den LFI und jeden seiner physikalischen Tests mit gleicher Gewichtung von Sensitivität und Spezifität ermittelt.

Zur Identifizierung von Risikofaktoren für eine 30-tägige Rehospitalisierung wurde ein multivariablen logistisches Regressionsmodell etabliert. Dieses beruhte auf einem stufenweisen variablen Auswahlverfahren für jeden Risikofaktor.

Zuletzt wurde die Frequenz der Rehospitalisierungen zwischen Patienten mit einem LFI ober- und unterhalb des idealen Cut-offs mit Hilfe von einer Zeitabhängigen Analyse untersucht. Dies erfolgte mit einer Kaplan-Meier-Kurve und der Gruppenvergleich wurde mit dem log-rank Test durchgeführt.

Nur Patienten mit vollständigen Datensätzen wurden in die Analysen einbezogen. Die komplette Datenanalyse ist explorativ, daher wurden keine Anpassungen für multiples Testen vorgenommen. Ein Niveau von 0,05 wurde für alle Tests verwendet, um statistisch signifikante Abweichungen von der jeweiligen Nullhypothese zu definieren.

3.8 Diagnostische Gütekriterien

Die drei Gütekriterien, die für die Qualitätssicherung wissenschaftlicher Untersuchungen maßgeblich sind, sind Validität, Reliabilität und Objektivität. Die Gütekriterien sind für die Überprüfung des Verfahrens zuständig und kontrollieren alle Abläufe von der Datenerhebung bis zur Analyse. Dabei liegt ihr Fokus auf potenziellen Fehlern oder Problemen, die in den unterschiedlichen Phasen des Prozesses auftreten können. (Przyborski/Wohlrab-Sahr 2014) Die Gütekriterien sind hierarchisch strukturiert und weisen eine enge Verbindung zueinander auf. Die Objektivität besagt, dass eine Untersuchung unabhängig vom Forscher durchgeführt werden muss. Sie ist die unmittelbare Voraussetzung dafür, dass die durchgeführten Messungen zuverlässig und genau sind. Die Reliabilität ist gleichzeitig die Voraussetzung für die Validität: Sie sorgt dafür, dass die Ergebnisse inhaltlich gültig sind.

(Przyborski/Wohlrab-Sahr 2014) Die Reliabilität prüft, wie zuverlässig die Messungen in einer statistischen Erhebung sind.

Die Reliabilität eines statistischen Messwerts ist hoch, wenn die Messinstrumente oder Ergebnisse eine hohe Genauigkeit aufweisen. (Przyborski i Wohlrab-Sahr 2014) Auch der LFI als Messinstrument ist in diesem Zusammenhang zu betrachten. Wang et al. führten eine Studie durch, in der der LFI als besonders zuverlässig bewertet wurde: Er wies mit einem ICC von 0,93 (95 %-Konfidenzintervall 0,91–0,95) eine ausgezeichnete Zuverlässigkeit auf. Auch die Ergebnisse der Studie ergaben, dass der LFI zwischen unterschiedlichen Bewertern reproduzierbar war und für den LFI sowie dessen einzelne Komponenten ein hoher ICC vorlag. (Wang et al. 2019) In Bezug auf die Validität ist zu klären, ob die Ergebnisse von Messung und Untersuchung der Wirklichkeit so genau wie möglich entsprechen. Man kann zwischen interner und externer Validität differenzieren. (Przyborski/Wohlrab-Sahr 2014)

Bei der externen Validität geht es darum, ob die Untersuchungsergebnisse auf die gesamte Bevölkerung sowie auf andere Situationen oder Personen übertragbar sind. (Przyborski/Wohlrab-Sahr 2014) Zuerst muss die interne Validität jedoch gewährleistet sein. Eine Untersuchung ist intern valide, wenn ihre Ergebnisse eine kausale Interpretation zulassen, bei der die unabhängige Variable (Ursache) für Änderungen der abhängigen Variablen (Wirkung) verantwortlich ist. (Bödeker et al., 2019)

Der Liver Frailty Index (LFI) ist ein für Zirrhosepatienten entwickeltes Instrument zur objektiven Bewertung der körperlichen Funktionsfähigkeit, die eine entscheidende Determinante für die Gesundheit ist. Der LFI setzt sich aus drei leistungsbasierten Tests (Grifffestigkeit, Stuhlstander und Gleichgewicht) zusammen. (Kaeppli et al. 2020) Wir haben in unserer Untersuchung demonstriert, dass direkte Messungen der körperlichen Funktionsfähigkeit das Konstrukt der körperlichen Gebrechlichkeit bei Zirrhosepatienten objektiv erfassen und im Vergleich zu anderen Gebrechlichkeitsmessungen deutliche Vorteile aufweisen, da sie leicht am Krankenbett implementierbar und in Längsschnittuntersuchungen nachvollziehbar sind.

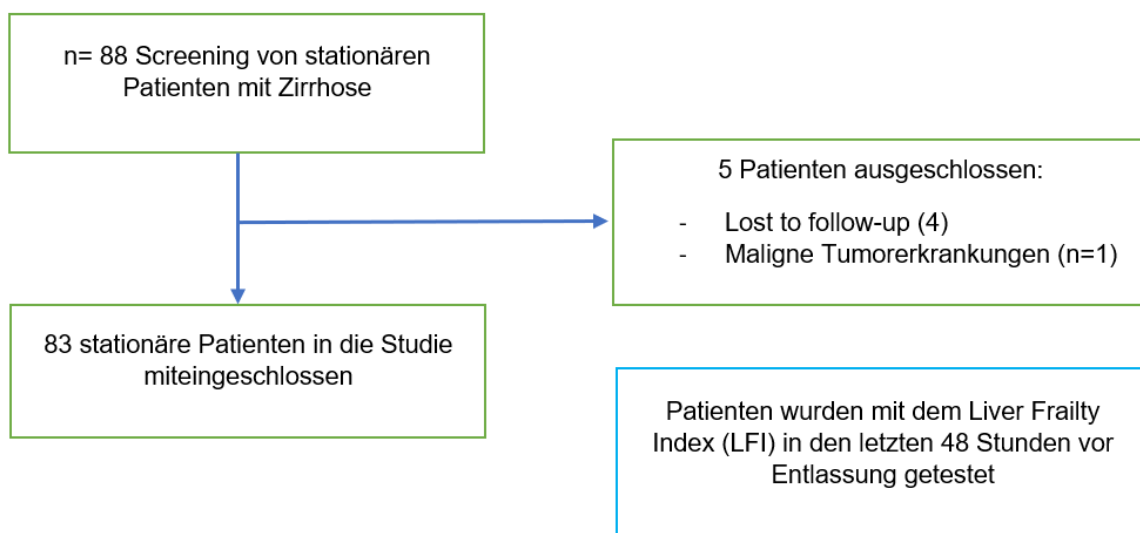
Lai et al. demonstrierten, dass der LFI und seine drei leistungsbasierten Metriken eine konstruktive Validität für das Konzept der Frailty darstellen, also für das gesuchte Konstrukt. (Lai et al. 2017) Um die Validität des Indexes auf andere Patientenproben zu bewerten, gilt die externe Validität als der Goldstandard. Wang et al. fanden heraus,

dass die LFI externe Validität in nicht-zirrhatischen Populationen aufweist. (Wang et al. 2019) Die Diagnose der Gebrechlichkeit in der klinischen Hepatologie ist durch das Fehlen eines einvernehmlichen, verlässlichen und objektiven Tests limitiert. Neueste Erkenntnisse zur Verlässlichkeit der Frailty-Messung sollen eine verstärkte Befürwortung des Einsatzes dieses Instruments fördern. (Lai 2016)

4 Ergebnisse

4.1 Ausgangsdaten der Studienpopulation

Abbildung 5 Flussdiagramm der Studienpopulation



Primäres Screening von stationär zu behandelnden Leberzirrhose-Patienten (n=88) und der Einschluss der gesuchten Studienpopulation (n=83) nach Anwendung der Ausschlusskriterien.

4.2 Patientencharakteristika bei Studienbeginn

Insgesamt wurden Daten von 83 stationären Patienten mit Leberzirrhose ausgewertet. 60% der Patienten waren männlich. Das mediane Alter betrug 60 Jahre (IQR 51;

67). Die wichtigste Ätiologie der Leberzirrhose war der chronische Alkoholkonsum (62%). Der mediane MELD-Score bei Studieneinschluss betrug 17 (IQR 13; 23), während 31% der Child-Pugh-Klasse C zugeordnet wurden. In der Gesamtkohorte betrug der mediane LFI 4,5 (IQR 3,8; 5,1), demnach waren 51% der Patienten als gebrechlich eingestuft. Die Mehrzahl der Patienten hatte eine Vorgeschichte von Aszites (83%) und 35% hatten eine Vorgeschichte von HE. Zusätzliche Baseline-Charakteristiken der gesamten Kohorte sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1 Baseline Charakteristiken der ganzen Kohorte bei Studieneinschluss

Variable		Alle Patienten
Total, n (%)		n = 83 (100%)
Alter, y (IQR)		60 (51; 67)
Männliches Geschlecht, n (%)		50 (60%)
Ethnizität		100% Kaukasier
Ätiologie	Alkohol, n (%)	51 (62%)
	Virale Hepatitis, n (%)	10 (12%)
	NAFLD, n (%)	12 (14%)
	Cholestatisch/Autoimmune, n (%)	3 (4%)
	andere/gemischt, n (%)	7 (8%)
Zirrhose		
Median MELD score (IQR)		17 (13; 22)
Child-Pugh A/B/C, n (%)		A 4 (5%), B 53 (64%), C 26 (31%)
Vorgeschichte von Aszites, n (%)		69 (83%)
Vorgeschichte von HE, n (%)		29 (35%)
Vorgeschichte von SBP, n (%)		19 (23%)

Laboruntersuchungen		
Natrium, mmol/l (IQR)		137 (133; 139)
Albumin, g/l (IQR)		28 (24; 32)
Bilirubin, mg/dl (IQR)		2,4 (1,4; 4,7)
Leukozyten, /nl (IQR)		5,2 (3,6; 7,7)
CRP, mg/l (IQR)		16 (5,4; 29,5)
Hämoglobin, g/dl (IQR)		10,1 (8,9; 12)
Thrombozyten, /nl (IQR)		88,1 (61,5; 141,5)
LFI		
LFI, (IQR)		4,5 (3,8; 5,1)
Frail, n (%)		42 (51%)
Dominante Hand, Handgriffstärke, kg (IQR)		22,6 (17,3; 28,9)
Stuhlstand, s (IQR)		18,1 (12; 27,9)
Balance:		
Side (IQR)		10 (10; 10)
Semi-Tandem (IQR)		10 (5,4; 10)
Tandem (IQR)		5,9 (2,1; 10)

Zu sehen sind die Angaben als Median mit Interquartilsabstand, Mittelwert mit Standardabweichung oder Häufigkeit und Prozentangabe. Angegeben sind zusätzlich das Alter, männliches Geschlecht, Ethnizität, verschiedene Ätiologien der Leberzirrhose, NAFLD, nicht-alkoholische Fettlebererkrankung, SBP, spontan bakterielle Peritonitis, MELD, „Model for End-Stage Liver Disease“, LFI, Liver Frailty Index, HE, Hepatische Enzephalopathie und IQR, Interquartilsabstand.

4.3 Korrelation von Ereignissen im LFI mit Messwerten der Leberfunktion

Die LFI korrelierte nur schwach mit Messwerten der Leberfunktion und der Portalhypertonie wie MELD, Albumin oder Thrombozyten (Abbildungen 6,7,8).

Abbildung 6 Korrelation zwischen MELD und Liver Frailty Index

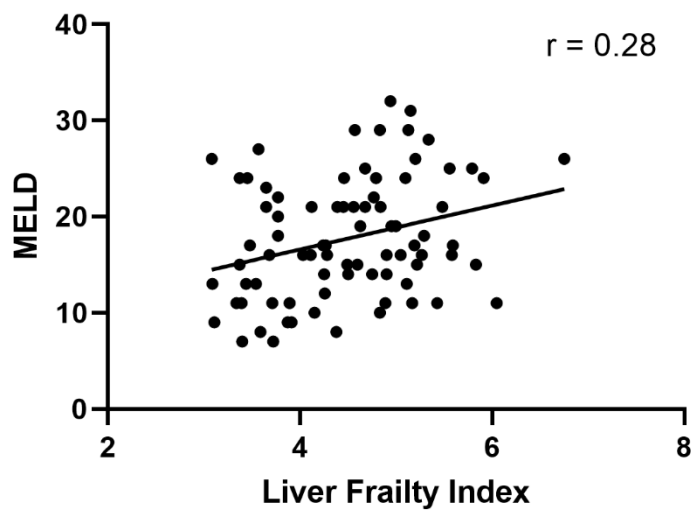


Abbildung 7 Korrelation zwischen Albumin und Liver Frailty Index

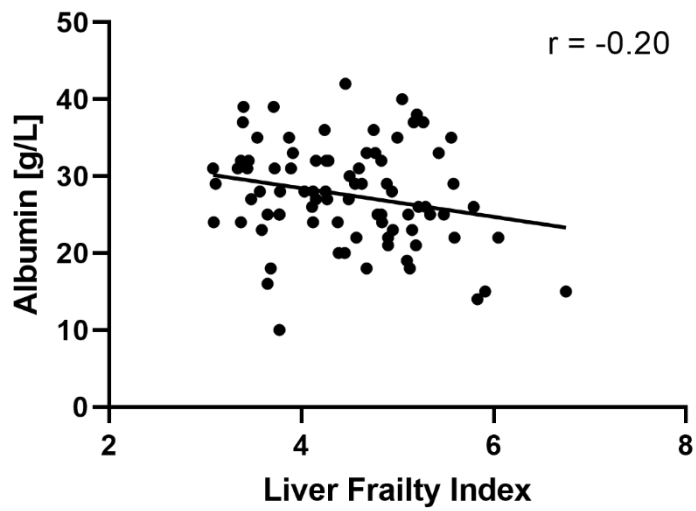
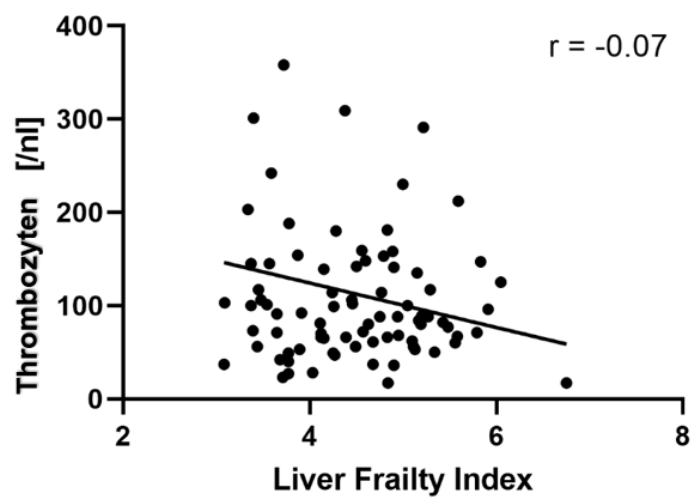


Abbildung 8 Korrelation zwischen Thrombozyten und Liver Frailty Index



4.4 Prädiktoren für eine kurzfristige Rehospitalisierung

Insgesamt wurden 26 (31%) Patienten innerhalb von 30 Tagen erneut rehospitalisiert. Eine hydropische Dekompensation war die häufigste Diagnose (75%), die zu einer Rehospitalisierung führte. Patienten, welche innerhalb von 30 Tagen rehospitalisiert wurden, hatten einen signifikant höheren LFI bei vorheriger Entlassung als Patienten, welche nicht rehospitalisiert wurden. (Abbildung 9, $p < 0,05$)

Rehospitalisierte Patienten unterschieden sich signifikant von Patienten ohne Rehospitalisierung, zum Beispiel im Hinblick auf Höhe des MELD-Scores, Aszites in der Anamnese und LFI. Die Vergleiche zwischen beiden Gruppen sind in Tabelle 2 dargestellt.

Abbildung 9 Median des Liver Frailty Index für rehospitalisierte und nicht-rehospitalisierte Patienten innerhalb von 30 Tagen nach Entlassung ($p < 0,05$)

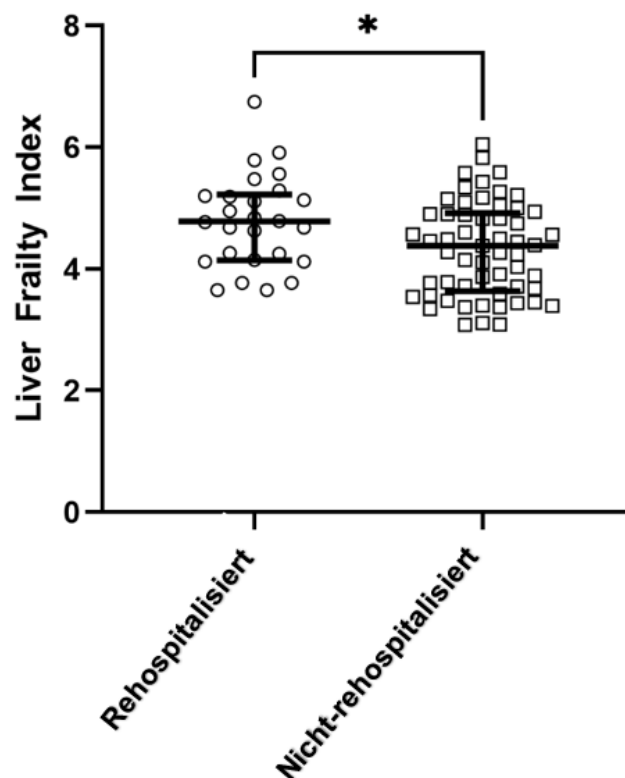


Tabelle 2 Vergleich zwischen Patienten mit und ohne Rehospitalisierung innerhalb von 30 Tagen

Variable		Patienten mit Rehospitalisierung innerhalb von 30 Tagen	Patienten ohne Rehospitalisierung innerhalb von 30 Tagen	p-Wert
Total, n (%)		n = 26 (31%)	n = 57 (69%)	
Alter, y (IQR)		59.5 (53; 68)	60 (51; 67)	0,34
Männliches Geschlecht, n (%)		15 (57%)	35 (63%)	0,68
Ätiologie	Alkohol, n (%)	13 (50%)	38 (68%)	0,29
	Virale Hepatitis, n (%)	4 (15%)	6 (10%)	0,55
	NAFLD, n (%)	5 (20%)	7 (12%)	0,42
	Cholestatisch/Autoimmune, n (%)	0	3 (5%)	0,22
	andere/gemischt, n (%)	4 (15%)	3 (5%)	0,42
Zirrhose				
Median MELD score (IQR)		21 (18; 24)	16 (11; 21)	0,02
Child-Pugh A/B/C, n (%)		B 17 (65%), C 9 (35%)	A 4 (7%), B 36 (64%), C 17 (29%)	0,13
Vorgeschichte von Aszites, n (%)		25 (96%)	44 (75%)	0,05
Vorgeschichte von HE, n (%)		13 (50%)	16 (28%)	0,04
Vorgeschichte von SBP, n (%)		8 (27%)	11 (18%)	0,57
Laboruntersuchungen				
Natrium, mmol/l (IQR)		133 (131; 137)	137 (134; 140)	0,22
Albumin, g/l (IQR)		25 (23; 28)	29 (24; 32)	0,04
Bilirubin, mg/dl (IQR)		3,2 (1,7; 8)	2,1 (1,4; 4,4)	0,11
Weiße Blutkörperchen, /nl (IQR)		4,6 (3,2; 6,7)	5,8 (3,9; 8)	0,21
CRP, mg/l (IQR)		20 (10; 30)	15 (5,1; 29)	0,29

Hämoglobin, g/dl (IQR)	9,5 (8,2; 10,6)	10,2 (9,3; 12,2)	0,70
Thrombozyten, /nl (IQR)	70 (56; 89)	103 (67; 154)	0,01
LFI			
LFI, (IQR)	4,8 (4,2; 5,2)	4,4 (3,7; 4,9)	0,03
Frail, n (%)	17 (66%)	25 (44%)	0,13
Dominante Hand, Handgriffstärke, kg (IQR)	19,8 (16,7; 26,2)	23 (18; 30,7)	0,22
Stuhlstand, s (IQR)	21,2 (16,6; 30)	15,7 (10,5; 23,3)	0,02
Balance:			
Side (IQR)			
Semi-Tandem (IQR)	9,8 (5,4; 10)	10 (6,2; 10)	0,1
Tandem (IQR)	4,1 (0; 8,3)	6,7 (3,3; 10)	0,11

LFI, liver frailty index; NAFLD, nicht-alkoholische Fettlebererkrankung; MELD, Model of End Stage Liver Disease; HE, hepatische Enzephalopathie; SBP, spontan bakterielle Peritonitis; CRP, C-reaktives Protein; IQR, Interquartilsabstand

4.5 Multivariable Analyse zur Identifikation von Prädiktoren für eine Rehospitalisierung innerhalb von 30 Tagen

Ein multivariablen logistisches Regressionsmodell mit schrittweiser Variablenauswahl wurde angewendet, um die Risikofaktoren für eine nicht-elektive Rehospitalisierung innerhalb von 30 Tagen zu identifizieren. In einem Modell, das den LFI als metrische Variable einbezog, waren niedrigere Thrombozytenzahlen (OR 0,98, $p < 0,01$) und ein höherer LFI (OR 2,36, $p = 0,02$) unabhängig mit einem höheren Risiko für eine Rehospitalisierung innerhalb von 30 Tagen assoziiert (Modell 1, Tabelle 3). Dies bestätigte sich auch in einem Modell unter Berücksichtigung des Child-Pugh Scores anstatt des MELD-Scores (Modell 3, Tabelle 3). In einem separaten Modell wurde der LFI als kategoriale Variable einbezogen (robust vs. gebrechlich). Hier war Gebrechlichkeit, definiert durch einen LFI $> 4,5$, nicht mit einer Rehospitalisierung innerhalb von 30 Tagen assoziiert.

Tabelle 3 Multivariable Analyse von Risikofaktoren für Rehospitalisierung von Patienten mit Zirrhose innerhalb von 30 Tagen

Variable	Modell 1 ^a		Modell 2 ^b		Modell 3 ^c	
	OR	p	OR	p	OR	p
Thrombozyten	0,98 (0,97 – 0,99)	<0,01	0,98 (0,96 – 0,99)	<0,01	0,98 (0,96 – 0,99)	<0,01
LFI	2,36 (1,13-4,96)	0,02			2,36 (1,13-4,96)	0,02
Natrium			0,87 (0,77 – 0,98)	0,03		

LFI, liver frailty index; OR, odds ratio

Multivariables logistisches Regressionsmodell mit stufenweisem Variablenauswahlprozess (in der Tabelle werden nur die signifikanten Variablen angezeigt).

Variablen, die keine Signifikanz erreichten: ^aHämoglobin, Natrium, Albumin, OHE in der Anamnese, Aszites in der Anamnese, MELD, Alter, Geschlecht, Charlson-Komorbiditätsindex, ^bHämoglobin, MELD, Albumin, oHE in der Anamnese, Aszites in der Anamnese, Alter, Geschlecht, Charlson-Komorbiditätsindex, Liver Frailty Index als kategoriale Variable (frail vs. pre-frail + robust), ^cHämoglobin, Natrium, Albumin, OHE in der Anamnese, Aszites in der Anamnese, Alter, Geschlecht, Charlson-Komorbiditätsindex, Child-Pugh Kategorie

4.6 LFI prognostiziert das Risiko für eine Rehospitalisierung innerhalb von 30 Tagen nach stationärer Entlassung

Zur Beurteilung der Diskriminationsfähigkeit des LFI zur Vorhersage einer Rehospitalisierung innerhalb von 30 Tagen wurde eine Bestimmung der „area under

the receiver operating characteristics curve“ (AUROC) durchgeführt (Abbildung 10). Bei Berücksichtigung des LFI und seiner Subtests zeigten sich die numerisch höchsten AUROCs für den LFI (AUC 0,66; 95% KI 0,54 – 0,78) und Stuhlstände (AUC 0,67; 95% KI 0,55 – 0,79), gefolgt von Balance-Tandem (AUC 0,61; 95% KI 0,48 – 0,75) und Semi-Tandem (AUC 0,59; 95% KI 0,46 – 0,73), während Side Balance (AUC 0,53; 95% CI 0,40 – 0,67) und Griffstärke (AUC 0,58; 95% KI 0,44 – 0,71) die geringste Diskriminationsfähigkeit hatten (Tabelle 4). Der ideale Cut-off des LFI zur Vorhersage einer Rehospitalisierung innerhalb von 30 Tagen lag nach Bestimmung des Youden-Index bei 4,62. Unter Berücksichtigung dieses Cut-offs betrug die Sensitivität und Spezifität jeweils 65%. Die AUROCs und die Cut-offs des LFI und jedes seiner Subtests sind in Tabelle 4 dargestellt.

Unter Anwendung des idealen Cut-offs von 4,62 im LFI ergab sich eine signifikant höhere Rehospitalisierungsrate für Patienten mit LFI oberhalb diesen Cut-offs ($p < 0,01$) (Abbildung 11).

Abbildung 10 Receiver operating characteristics (ROC) Kurve, Grenzwertoptimierungskurve für den Liver Frailty Index (LFI) zur Vorhersage einer Rehospitalisierung von Patienten mit Zirrhose innerhalb von 30 Tagen

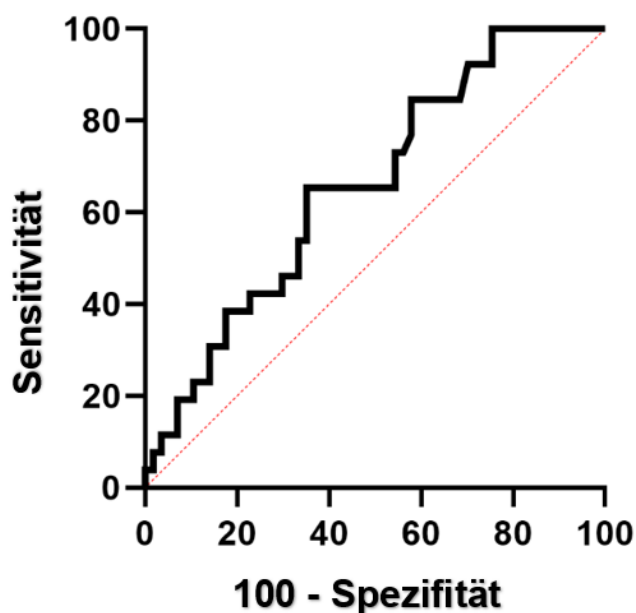


Tabelle 4 Ergebnisse der Grenzwertoptimierungskurve, receiver operating curves for the liver frailty index und ihrer einzelnen physikalischen Untersuchungen

Variable	LFI	Subtests des LFI				
		Stuhlstand (s)	Tandem (s)	Semi-tandem (s)	Side (s)	Handgriffstärke (kg)
AUC (95% CI)	0,66 (0,54 – 0,78)	0,67 (0,55 – 0,79)	0,61 (0,48 – 0,75)	0,59 (0,46 – 0,73)	0,53 (0,40 – 0,67)	0,58 (0,44 – 0,71)
Optimaler Cut-off	4,62	19,23	5,74	9,88	9,84	21,89

Sensitivität (95% CI)	0,65 (0,44 – 0,82)	0,57 (0,– 0,76)	0,54 (0,34 – 0,73)	0,54 (0,33 – 0,73)	0,15 (0,05 – 0,36)	0,57 (0,37- 0,76)
Spezifität (95% CI)	0,65 (0,51 – 0,77)	0,58 (0,44 – 0,71)	0,54 (0,41 – 0,67)	0,66 (0,53 – 0,78)	0,91 (0,80 – 0,97)	0,58 (0,44 – 0,71)
Positiver Prädiktiver Wert (95% CI)	0,46 (0,34 – 0,63)	0,38 (0,24 – 0,55)	0,35 (0,21- 0,52)	0,42 (0,26 – 0,60)	0,44 (0,15 – 0,77)	0,38 (0,24 – 0,55)
Negativer Prädiktiver Wert (95% CI)	0,80 (0,66 – 0,9)	0,75 (0,59 – 0,86)	0,72 (0,56 – 0,84)	0,76 (0,62 – 0,86)	0,70 (0,58 – 0,80)	0,75 (0,59 – 0,86)
Positive likelihood ratio (95% CI)	1,86 (1,19 – 2,92)	1,37 (0,88 – 2,14)	1,18 (0,74 – 1,86)	1,62 (0,97 – 2,69)	1,75 (0,51 – 6,00)	1,37 (0,88 – 2,14)
Negative likelihood ratio (95% CI)	0,53 (0,31 – 0,92)	0,73 (0,45 – 1,17)	0,84 (0,54 – 1,32)	0,69 (0,45 – 1,07)	0,93 (0,78 – 1,10)	0,73 (0,45 – 1,17)

AUC, area under the curve; LFI, liver frailty index; s, Sekunden; 95% CI, 95% Konfidenzintervall.

Abbildung 11 Kaplan-Meier-Kurve mit Darstellung der Zeit bis zur Rehospitalisierung in der Gesamtkohorte, stratifiziert nach einem LFI-Cut-off von 4,62.

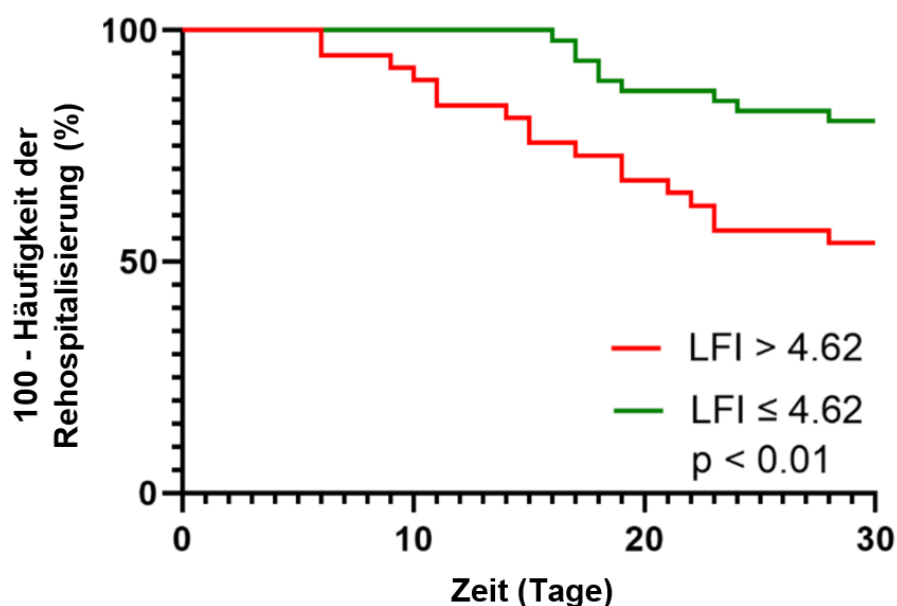


Abbildung 11 stellt die Zeit bis zur Rehospitalisierung für Patienten ober- und unterhalb des idealen Cut-offs von 4,62 im LFI dar.

5 Diskussion

In den letzten Jahren ist die Relevanz des Themas Gebrechlichkeit in Bezug auf klinische Implikationen gestiegen. Die Feststellung der Frailty ist besonders nützlich, um eine potenzielle Dekompensation bei Patienten mit Leberzirrhose zu identifizieren. Dies liegt daran, dass sie einerseits einen verstärkenden Faktor für zirrrose-bedingte Komplikationen darstellt und andererseits durch die Zirrhose selbst gefördert wird. Eine frühzeitige Einstufung der Patienten kann durch unterschiedliche Maßnahmen dazu beitragen, ihren schwächenden Zustand zu stabilisieren und die erhöhte Mortalität infolge von Gebrechlichkeit zu verringern. (Lai et al. 2019; Dunn et al. 2016) Diese Promotionsschrift beinhaltet eine Studie, die einen Zusammenhang zwischen dem Frailty-Grad und der 30-Tage-Wiederaufnahmerate bei stationär aufgenommenen Patienten mit Leberzirrhose aufzeigt: Je höher der Frailty-Grad, desto höher die Wiederaufnahmerate. Unsere Daten zeigten ebenfalls, dass die diagnostische Genauigkeit bei der Vorhersage einer Rehospitalisierung zwischen der

vollständigen Durchführung der LFI und seinem Subtest, dem Stuhlstand, vergleichbar ist. Die in dieser Studie gefundenen Informationen über die Vorteile einer Frailty-Bewertung zur Vorhersage der Rehospitalisierung von Patienten mit Leberzirrhose erweitern das aktuelle Wissen in diesem noch wachsenden Bereich der Hepatologie. Es sollte vorab angemerkt werden, dass der Cut-off für die LFI als metrische Variable je nach Studie variiert und einen signifikanten Zusammenhang zwischen kurzfristiger Rehospitalisierung nahelegt. Lai et al. ermittelten in ihrer Untersuchung im Jahr 2019 beispielsweise einen Wert von 4,5. Der ideale Grenzwert für unsere Kohorte lag anhand des Youden-Index bei 4,62 und war damit etwas höher.

Unsere Ergebnisse müssen jedoch im Einklang mit dem Studiendesign interpretiert werden. Bei künftigen umfangreicheren multizentrischen Studien sollte es zudem Ziel sein, Cut-offs zu entwickeln, die eine höhere Zuverlässigkeit aufweisen. Allgemein lässt sich jedoch festhalten, dass es bis heute kein Verfahren gibt, das als Goldstandard zur Quantifizierung von Frailty gilt. Frühere Studien, darunter die von Lai et al., demonstrierten im Jahr 2019 innerhalb einer Single-Center-Studie, dass Schwäche bei Zirrhosepatienten häufig vorkommt und unabhängig von anderen Zirrhose-Komplikationen als Indikator für eine erhöhte Mortalität bei ambulanten Patienten angesehen wird. Wenn man nun den Anteil von als frail eingestuften Patienten im ambulanten und stationären Bereich vergleicht, stellt man relativ unterschiedliche Werte fest. Im ambulanten Bereich wurde eine Prävalenz von 25% festgestellt. (Tapper et al. 2019)

Die Prävalenz der Gebrechlichkeit bei stationären Patienten mit Leberzirrhose wird hingegen auf 59% geschätzt. (Serper et al. 2021) Trotzdem sind derzeit die Informationen über die Häufigkeit von Gebrechlichkeit bei nicht-ambulanten Patienten unzureichend. Daher soll unsere Studie zur Erweiterung der Literatur beitragen, indem sie die neuesten Erkenntnisse liefert. In der Studie „Liver Frailty Index for Prediction of Short-Term Rehospitalization in Patients with Liver Cirrhosis“ wurde durch die Nutzung des LFI zur Untersuchung von stationären Leberzirrhosepatienten belegt, dass 51 % dieser Patienten zum Ende ihres Krankenhausaufenthalts als gebrechlich eingestuft werden konnten.

Man nimmt an, dass der Unterschied in der Prävalenz zwischen ambulant und stationär darauf zurückzuführen ist, dass die akut zur Hospitalisierung führenden Stressfaktoren während eines stationären Aufenthalts den Grad der Gebrechlichkeit

erhöhen. Patienten, die stationär behandelt werden, sind meist verletzlicher wegen Dekompensationsereignissen. Daher sind das Messergebnis des Frailty Assessments und das aktuelle Krankheitsprofil in wechselseitiger Abhängigkeit zu betrachten. (Tapper et al. 2019) Unsere Kohorte setzte sich größtenteils aus Patienten zusammen, die als frail eingestuft wurden. Die Untersuchungen ergaben, dass der LFI-Wert nicht ausschließlich aus der Leberfunktion, dem MELD-Score oder dem Albuminwert abzuleiten ist. (Spearman's rho $\leq 0,28$).

Frailty ist multidimensional mit verschiedenen Laborparametern und körperlichen Veränderungen verbunden und kann daher als eigener Score zur Beurteilung des physischen Zustands des Patienten verwendet werden. Diese Erkenntnis hebt hervor, dass Scores wie der MELD oder einzelne Laborparameter, trotz ihrer organspezifischen Ausrichtung, für die Beurteilung der Leberfunktion nicht den gesamten allgemeinen Gesundheitszustand des Patienten und dessen Frailty-Grad entsprechen. Um den Allgemeinzustand präziser einschätzen zu können, ist es von hoher Wichtigkeit, das Ausmaß der Frailty zu bestimmen. (Tapper et al. 2015; Oikonomou et al. 2022)

Um das Konzept der Frailty im Kontext der Leberzirrhose besser zu begreifen, ist es sinnvoll, die extrahepatischen Komplikationen wie Sarkopenie, Malnutrition und neurologische Beeinträchtigungen sowie deren Folgeerscheinungen im Kontext zu betrachten. (Dunn et al. 2016)

Zur Veranschaulichung des Zusammenhangs kann die HE als Beispiel dienen. Die Gebrechlichkeit und die HE haben zwar unabhängig voneinander Einfluss auf die Mortalität bei dekompensierter Zirrhose, sind jedoch voneinander abhängig und verstärken sich gegenseitig in ihrer Ausprägung. Auch die gegenseitige Verstärkung bei den anderen extrahepatischen Komplikationen zeigt ein ähnliches Verhalten. Daher ist die Einordnung des Patienten in eine Gebrechlichkeits-Stufe für das Verständnis des klinischen Verlaufs bei einer Leberzirrhose von Bedeutung. (Serper et al. 2021; Dunn et al. 2016)

Der Status „frail“ bringt weitere Konsequenzen mit sich, darunter eine erhöhte Rehospitalisationsrate. Studien wie die multizentrische Untersuchung von Wang et al. zeigen, dass gebrechliche Patienten ein höheres Risiko für ungeplante Krankenhausaufenthalte aufweisen, mit einem Hazard Ratio (HR) von 2,32. Die Wichtigkeit von LFI sowie der Klassifizierung in robust, pre-frail und frail wird ebenfalls von Maharshi Sudhir et al. hervorgehoben. Er weist darauf hin, dass es keinen

klinischen Unterschied zwischen der pre-frail und der robusten Gruppe hinsichtlich Progression, Mortalität und Hospitalisierung gibt. Man nimmt an, dass es einen Zeitraum gibt, in dem eine Beeinflussung des Krankheitsverlaufs möglich wäre. (Maharshi Sudhir et al. 2016)

Eine prospektive multizentrische Studie von Serper et al. hat ergeben, dass gebrechliche Patienten eine längere Aufenthaltsdauer im Krankenhaus aufweisen als robuste Patienten. Dies trifft auf sowohl kompensierte als auch dekompenzierte Zirrhose zu. Auch D'Amico et al. haben demonstriert, dass Frailty ein Prädiktor für die Entwicklung von kompensierter zu dekompenzierter Leberzirrhose sein kann und eine Rehospitalisation zur Folge haben kann. Die in dieser Promotionsschrift dargestellte Studie hat als erste in einer europäischen Kohorte demonstriert, dass das LFI geeignet ist, stationäre Patienten mit einem erhöhten Risiko für eine kurzfristige Wiederaufnahme ins Krankenhaus zu erkennen. (Kaps et al. 2022)

Trotz des Nachweises einer Verbindung zwischen Rehospitalisation und Gebrechlichkeit nach LFI ergab unsere Untersuchung nur eine moderate Diskriminationsfähigkeit (AUC 0,66). Der LFI-Subtest für den Stuhlstand ergab zudem einen ähnlichen Wert (AUC 0,67). Es stellt sich die Frage, ob einer der Subtests, wie zum Beispiel der Stuhlstand, ausreichend ist, um die Gebrechlichkeit zu bestimmen. Tapper et al. zeigen ebenfalls, dass die körperliche Funktionsfähigkeit, anhand von Stuhlständen gemessen, die Sterblichkeit von Patienten voraussagen kann. Ihre Studie bezieht sich auf Patienten, für die Stuhlstand ein komplexes Manöver darstellt, das Koordination, Kraft und Gleichgewicht erfordert. Der Stuhlstand als Subtest zeigt daher eine höhere Sensitivität gegenüber muskulärer Kontraktionskraft und kognitiver Dysfunktion. (Tapper et al. 2020)

In der vorliegenden Untersuchung wurden zudem ein geringerer Natriumgehalt sowie niedrigere Thrombozytenzahlen als weitere relevante Prädiktoren für eine kurzfristige Rehospitalisierung identifiziert. Die niedrige Thrombozytenzahl weist auf eine portale Hypertension hin. Die genannten Ergebnisse lassen die Annahme zu, dass die Portalhypertension (PH) sowie die anhand des LFI ermittelte reduzierte körperliche Funktionsfähigkeit die wesentlichen Faktoren für das Rehospitalisierungsrisiko sind. Zusätzliche Komplikationen bei Leberzirrhose sind vom PH-Wert abhängig. Es hat sich tatsächlich herausgestellt, dass Patienten mit klinisch signifikanter Portalhypertonie (CSPH), die als HVP von mindestens 10 mm Hg definiert ist, ein höheres Risiko

haben, eine Dekompensation zu entwickeln. (Blasco et al. 2004; Garcia-Tsao et al.2017)

Zweifellos werden zukünftige Studien mehr über die Mediatoren vermitteln können, die die Beziehung zwischen Gebrechlichkeit und dem Fortschreiten der Leberzirrhose beeinflussen.

5.1 Patientencharakteristika

Die meisten Studien zur Gebrechlichkeit bei Lebererkrankungen beziehen sich auf Patienten, die im kompensierten Zustand ambulant bleiben (Tapper et al. 2019). Aus diesem Grund existieren im ambulanten Umfeld mehrere Prävalenzangaben, verglichen mit stationären Patienten. Dies ist auf die bessere Verfassung und Teilnahmebereitschaft der Patienten zurückzuführen. Stationär gesehen sind höhere Prävalenzen von gebrechlichen Patienten in der Regel zu finden. Es wird vorgebracht, dass Patienten in einem Krankenhaus, bei denen eine Leberzirrhose weiter fortgeschritten ist, aufgrund von Dekompensationskomplikationen stationär behandelt werden müssen. (Greinert et al. 2016) Der chronische Alkoholmissbrauch betrug in unserer Gruppe 62%, die NAFLD folgte mit 14% und die virale Hepatitis war mit 12% als Grundkrankheit vertreten. Eine mögliche Erklärung für die höhere Gebrechlichkeit in diesem Zirrhose-Kollektiv könnte darin liegen, dass Patienten mit Alkoholabusus erst in einem viel weiter fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert werden. Wird die Diagnosestellung hinausgezögert, kann es passieren, dass die Funktionalität schon in gewissem Maße beeinträchtigt ist und eine Stabilisierung nicht mehr möglich ist. In diesem Zusammenhang ist die Verbindung zwischen äthyltoxischer Leberzirrhose und gesteigerter Sterblichkeit besonders hervorzuheben. (Reuter 2021)

Dagegen wies die stationäre Kohorte eine verminderte Leberfunktion auf, was mit schlechteren MELD-Scores und Child-Pugh-Stadien einherging. In der hospitalisierten Gruppe wurde ein MELD-Score von 14 ermittelt, und die CP-Scores B und C traten signifikant häufiger auf. (Reuter 2021) In unserer Untersuchung ermittelten wir einen medianen MELD-Score von 17 sowie eine Häufung in den CP-Stadien B (64%) und C (31%). Die Komplikationen, denen sich im Krankenhaus behandelte Patienten ausgesetzt sehen, stehen im Zusammenhang mit einer reduzierten Leberfunktion. Mit 75 % war die Volumenüberlastung die häufigste Ursache für eine Rehospitalisierung

in unserer Kohorte Alkoholkonsum ist global verbreitet, und insbesondere Männer über 60 Jahre haben ein erhöhtes Risiko, an Leberzirrhose zu erkranken. (Delker et al. 2016)

Auch in unserer Untersuchung zeigt sich die hier dargestellte Verteilung: Das mediane Alter betrug 60 Jahre und der Männeranteil lag bei 60 %. Auch der MELD-Score und Child-Pugh-Score, zwei Instrumente zur Einschätzung der Prognose von Patienten mit Leberzirrhose, verdeutlichen den Unterschied zwischen ambulanter und hospitalisierter Gruppe. Reuter untersuchte ein ambulantes Kollektiv, bei dem der MELD-Median einen Wert von 10 aufwies. Das gleiche Kollektiv war hauptsächlich im Child-Pugh-Stadium A oder B verantwortlich. Labenz et al. demonstrierten, dass Patienten, die als pre-frail oder frail klassifiziert werden, überwiegend im Stadium B und C des Child Pugh Scores zu finden sind ($p=0,002$). Außerdem wird ein gesteigertes Auftreten von Aszites oder HE beschrieben, insbesondere mit zunehmendem Wert auf der Clinical Frailty Scale (CFS). (Labenz et al. 2018)

Laut Shivani Shah et al. besteht eine signifikante Verbindung zwischen Gebrechlichkeit und Hospitalisierung aufgrund von ACLF bei Zirrhosepatienten, wobei das ACLF-Risiko mit zunehmender Gebrechlichkeit steigt. (Shivani Shah et al. 2021) Die genannten Punkte verdeutlichen die enge Verbindung zwischen der zunehmenden Gebrechlichkeit und extrahepatischen Komplikationen. Zur selben Zeit stellt sich die Frage, wie Gebrechlichkeit bestimmt werden kann. Neue LFI-Cut-offs für stationäre Patienten müssen ermittelt werden, die für sämtliche Lebererkrankungen anwendbar sind. Als objektives Bewertungsinstrument ist der LFI effizient und weist eine hohe Reproduzierbarkeit auf. Somit könnte der Einsatz im ambulanten Bereich eine Identifikation der robusten sowie pre-frailen Patienten ermöglichen. Durch die Identifizierung würden frühzeitige Maßnahmen erleichtert und eventuell die Krankheitsprogression verlangsamt. (Wang et al. 2019) Im Gegensatz dazu wurde das objektive stationäre Frailty-Assessment bei dekompensierter Zirrhose nicht ausreichend untersucht. Eine stationäre Beurteilung der Gebrechlichkeit am Point-of-Care vor der Entlassung aus dem Krankenhaus kann hilfreich sein, um Risiken zu minimieren und gezielte Maßnahmen zur Verbesserung der körperlichen Fitness und zur Verringerung negativer Folgen zu ergreifen. (Serper et al., 2021)

5.2 Klinische Implikationen

Die Anwendung des LFI am Ende des stationären Aufenthalts könnte Risikopatienten für eine frühzeitige Rehospitalisierung identifizieren, die eine intensivierete Unterstützung und Interventionen benötigen. (Maharshi Sudhir et al. 2016)

Laut Wang et al. korreliert der LFI in allen Patientengruppen, sowohl zirrhotischen als auch nicht-zirrhotischen, mit dem körperlichen Funktionalitätsniveau, das auf den Schweregrad der Lebererkrankung zu erwarten ist. Vor der Entlassung eines Patienten mit Leberzirrhose aus dem Krankenhaus kann der LFI beurteilen, ob zusätzliche Therapien und präventive Maßnahmen notwendig sind. (Wang et al. 2019)

Es existieren verschiedene Ansätze zur Verbesserung der Gebrechlichkeit. So kann bereits eine Veränderung der Ernährung sowie die regelmäßige Teilnahme an Physiotherapie den langfristigen Verlauf positiv beeinflussen. (Kardashian et al. 2021; Kappus et al. 2021)

Der Zusammenhang zwischen Muskelmasse und Ernährung ist ein wesentlicher Faktor für die Erhaltung und den Aufbau von Muskulatur sowie für die allgemeine Gesundheit. (Plank et al. 2008) Muskelmasse spielt eine entscheidende Rolle für die körperliche Leistungsfähigkeit, den Stoffwechsel und die Prävention von Krankheiten. Die Ernährung beeinflusst dabei sowohl die Bildung als auch die Regeneration von Muskelgewebe. (Sinclair et al. 2019; Bhanji et al. 2019; Hiraoka et al. 2017; Tandon et al. 2021)

Eine spezifische Ernährungsumstellung spielt eine entscheidende Rolle hinsichtlich der Reduktion der Rehospitalisierungshäufigkeit und der Langzeitprognose. (Plank et al. 2008) Die allgemeinen Ernährungsempfehlungen legen Wert auf eine ausreichende Energie- und Proteinzufuhr bei gleichzeitiger Vermeidung längerer Fastenzeiten, sprich über 6 Stunden. (Tandon et al. 2021) Der Patient sollte drei bis fünf Mahlzeiten pro Tag zu sich nehmen, wobei die Zielkalorienzufuhr je nach BMI des Patienten variiert. Eine kleine Zwischenmahlzeit sogar vor dem Schlafengehen wird empfohlen. (Tandon et al. 2021) Laut den EASL-Leitlinien wird bei nicht adipösen Personen (BMI < 30) eine tägliche Zufuhr von mindestens 35 kcal/kg des idealen Körpergewichts empfohlen. Zudem sollte auf eine ausreichende Proteinzufuhr geachtet werden – die Leitlinien empfehlen 1,2 bis 1,5 g/kg pro Tag. (Tandon et al. 2021; Ebadi et al. 2019)

Ein Beispiel für den Zusammenhang zwischen Gebrechlichkeit und Krankheitskomplikationen sowie der Bedeutung ihrer Bekämpfung ist die Entstehung von Aszites. Diese kann vorzeitige Sättigung und reduzierte Proteinaufnahme verursachen, was die Gebrechlichkeit prädisponiert oder sie ab einem bestimmten Ausmaß verstärkt. (Laube et al. 2018) In diesem Zusammenhang sollen unsere Ergebnisse das Bewusstsein für die Bedeutung der Leitlinien in der klinischen Praxis zur Ernährung von Patienten mit Leberzirrhose schärfen. (Merli et al. 2019; Bischoff et al. 2020)

In dem Kontext ist die körperliche Aktivität im Management einer Leberzirrhose zu erwähnen, da sie helfen kann, den Krankheitsverlauf zu verlangsamen, die Lebensqualität zu verbessern und Komplikationen wie Muskelabbau und Fatigue zu verringern. (Sinclair et al. 2019) Grundsätzlich ist ein sitzendes Verhalten zu vermeiden. Eine Kombination aus Widerstandstraining und Ausdauertraining ist dabei empfohlen. (Hsu et al. 2018; Ebadi et al. 2019; Serper et al. 2021; Dasarathy et al. 2017) Bei Leberzirrhose ist der Abbau von Muskelmasse (Sarkopenie) häufig ein Problem. Krafttraining hilft, die Muskelmasse zu erhalten oder wieder aufzubauen, was die körperliche Funktion und das allgemeine Wohlbefinden stärkt. Ausdauertraining hingegen verbessert die Herz-Kreislauf-Gesundheit und kann helfen, Müdigkeit zu verringern, die bei vielen Leberzirrhose-Patienten häufig auftritt. (Stine JG et al. 2022) Zudem wird durch die Verringerung der Fettablagerung in der Leber auch der Stoffwechsel des Organs selbst verbessert, vor allem bei stark adipösen Zirrhosepatienten trägt dies zur Senkung der portalen Hypertension bei. Dies erklärt sich, dass eine fortschreitende Fibrose in der Leber den Blutfluss durch die Leber beeinträchtigt und den Widerstand in der Pfortader erhöht, was die Entstehung einer portalen Hypertension begünstigt. Durch Reduktion der viszeralen Fettmasse sowie der Leberverfettung kann dieser Aspekt verbessert werden. (Gerbes et al. 2019; Macías-Rodríguez et al. 2016)

Es gibt auch medikamentöse Ansätze, die eine Verbesserung der Muskelwirkung anstreben. Hohe Ammoniakspiegel sind bei Patienten mit Leberzirrhose von Bedeutung, weshalb neue Therapieansätze mit Rifaximin und L-Ornithin-L-Aspartat entwickelt wurden. Diese zielen darauf ab, die Ammoniakkonzentration im Muskel zu reduzieren und die Muskelkraft zu verbessern. (Tandon et al. 2021; Hiraoka et al. 2017)

Unsere Studie soll neben der Relevanz der Behandlung der physikalischen Aspekte der Erkrankung auch deutlich machen, dass ein regelmäßiger Kontakt zwischen Arzt und Patient notwendig ist, um den Allgemeinzustand zu reevaluieren und gegebenenfalls Therapiekonzepte anzupassen. Regelmäßige ambulante Kontrolluntersuchungen sind eine Möglichkeit, dies zu realisieren; sie ermöglichen eine fortlaufende Überwachung des Gesundheitszustands des Patienten. Daher können Therapieansätze bewertet und optimiert werden. Außerdem ist es möglich, bei einer Verschlechterung des körperlichen Zustands frühzeitig einzugreifen, um eine Hospitalisierung zu verhindern. Dieser Ansatz sollte nicht nur für Patienten der Kategorie „frail“ zugänglich sein. Auch Patienten, die als „pre-frail“ eingestuft werden, sollten einer Reevaluation in größeren zeitlichen Abständen unterzogen werden. Solche Kontrollen basieren auf Prävention, und durch Maßnahmen ist es möglich, einen Übergang von „pre-frail“ zu „frail“ zu verhindern.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass es weiterer Studien bedarf, um zu erforschen, inwiefern Patientenmerkmale wie Alter, Ernährungszustand und andere Komorbiditäten die Variabilität des LFI erklären und klinische Ergebnisse beeinflussen können. Wenn das LFI in die routinemäßige klinische Praxis eingeführt würde, wäre das ein erheblicher Fortschritt für die Versorgung von Zirrhosepatienten. Klinische Entscheidungen und der Austausch zwischen Arzt und Patient könnten durch objektive Messungen der körperlichen Funktion erleichtert werden. (Wang et al. 2019)

5.3 Limitationen

Bei der Bewertung der Ergebnisse der Studie müssen bestimmte kontextuelle Grenzen und Einschränkungen berücksichtigt werden. Erstens gründet sich unsere Untersuchung auf Daten einer einzigen Universitätsklinik in Deutschland. Daher können unsere Ergebnisse möglicherweise nicht für alle Patienten mit Leberzirrhose verallgemeinert werden. Des Weiteren ist die Größe unserer Stichprobe nur durchschnittlich und die Resultate sind als Proof-of-Concept zu verstehen. Wie bereits angemerkt, sind größere multizentrische Studien nötig, um verlässliche Cut-offs zur Vorhersage einer Rehospitalisierung festzulegen. Außerdem sind umfangreichere Untersuchungen notwendig, um festzustellen, ob der Stuhlstand-Subtest zur

Vorhersage einer Rehospitalisierung ausreicht oder ob eine vollständige LFI benötigt wird.

Zweitens war es uns aufgrund des Designs unserer Studie nur möglich, potenzielle Zusammenhänge zwischen unterschiedlichen Variablen zu erkennen. Kurzfristige Rehospitalisierung und Kausalität müssen in künftigen Studien untersucht werden. Der LFI ist eine leistungsorientierte Kennzahl, die eine aktive Beteiligung der Patienten an den Subtests voraussetzt. Dadurch kann die Anwendung des LFI bei Patienten mit starker Dekompensation oder akuten Erkrankungen eingeschränkt sein. Der LFI wurde schließlich nur einmal innerhalb der letzten 48 Stunden eines Krankenhausaufenthalts nach klinischer Routine beurteilt. Es existiert kein bekanntes Zeitfenster oder keine Leitlinie, die eine LFI-Messung während des stationären Aufenthalts vorschreibt. Daher kann kein definitives Urteil darüber gefällt werden, wann der optimale Zeitpunkt für eine Untersuchung ist. Das ist ein Hinweis darauf, dass sich zukünftige Studien auf die Längsschnittuntersuchung des LFI während der Krankenhausaufenthalte fokussieren sollten.

5.4 Schlussfolgerung und Ausblick

Trotz der genannten Einschränkungen weist unsere Studie eine hohe Bedeutung für den klinischen Gebrauch und für zukünftige Untersuchungen in diesem noch kleinen, aber kontinuierlich wachsenden Bereich der Literatur auf. Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass unsere Untersuchung die zunehmende Evidenz für die Nützlichkeit des LFI zur Vorhersage klinischer Ereignisse bei Patienten mit Leberzirrhose ergänzt. Es stellte sich heraus, dass bei Patienten mit Leberzirrhose schlechtere LFI-Ergebnisse unabhängig von weiteren Erkrankungsfaktoren mit einem erhöhten Risiko für eine 30-tägige Rehospitalisierung verknüpft waren. Außerdem konnte demonstriert werden, dass die diagnostische Genauigkeit zur Vorhersage einer Rehospitalisierung zwischen dem LFI und seinem Subtest „Aufstehen von einem Stuhl“ vergleichbar ist. Die Anwendung des LFI im klinischen Alltag könnte zukünftig die Identifizierung von hoch-Risiko Patienten erlauben, welche einer engmaschigeren ambulanten Anbindung bedürfen. Zusätzlich könnten Interventionen und

maßgeschneiderte Ernährungskonzepte, welche zu einer Verbesserung der Gebrechlichkeit führen, zu einer Verminderung der Rehospitalisationsrate führen.

6 Zusammenfassung

In den letzten Jahren hat die Gebrechlichkeit in vielen medizinischen Fachgebieten an Bedeutung gewonnen. Das Konzept der Gebrechlichkeit, das ursprünglich in der Geriatrie verwendet wurde, scheint nicht nur einen Aspekt des physiologischen Alterns darzustellen, sondern auch einen bedeutenden Risikofaktor im Zusammenhang mit anderen Erkrankungen zu sein. Die Untersuchungen der vorliegenden Promotionsschrift zielen darauf ab, die Gebrechlichkeit bei Patienten mit Leberzirrhose in ihren verschiedenen Dimensionen aufzuzeigen. Das Ziel der Arbeit war die Prävalenz von Gebrechlichkeit bei Patienten mit Leberzirrhose zum Ende ihres stationären Aufenthalts zu erforschen. Es sollte ferner geprüft werden, ob der LFI zur Feststellung der Gebrechlichkeit geeignet ist und ob er als Prädiktor für eine Rehospitalisierung binnen 30 Tagen nach stationärer Entlassung dienen kann. Die Studie umfasste und wertete Daten von insgesamt 83 stationären Patienten mit Leberzirrhose aus. Nach der Untersuchung mit dem LFI wurden 51% der untersuchten Patienten als gebrechlich eingestuft. 31% (26) wurden innerhalb von 30 Tagen erneut hospitalisiert. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied im MELD-Score, beim Vorliegen von Aszites und im LFI-Ergebnis beim Vergleich von Patienten mit und ohne Rehospitalisierung innerhalb von 30 Tagen. In weiteren Analysen zeigte sich nur eine geringe Korrelation zwischen dem LFI und den Messgrößen der Leberfunktion sowie der Portalhypertonie wie MELD, Albumin oder Thrombozyten festgestellt wurde. In der weiteren Analyse konnte gezeigt werden, dass höhere Ergebnisse im LFI mit einer erhöhten Rehospitalisierungsrate innerhalb von 30 Tagen assoziiert werden. Diese Ergebnisse zeigen, dass die Gebrechlichkeit als ein von der Leberfunktion unabhängiger Faktor den Verlauf der Leberzirrhose beeinflusst. Darüber hinaus haben wir festgestellt, dass der LFI und sein Subtest Stuhlstand hinsichtlich ihrer diagnostischen Genauigkeit bei der Vorhersage einer Rehospitalisierung eine ähnliche Diskriminationsfähigkeit aufweisen. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die vorgestellte Studie die Nützlichkeit der Quantifizierung von Gebrechlichkeit durch den

LFI am Ende eines Krankenhausaufenthalts nachweist. Das Screening nach Gebrechlichkeit könnte in der klinischen Routine ein hilfreiches Instrument zur Identifizierung von Patienten mit hohem Risiko für eine kurzfristige Rehospitalisierung sein.

7 Literaturverzeichnis

1. Albrecht J, Jones EA. Hepatische Enzephalopathie: molekulare Mechanismen, die dem klinischen Syndrom zugrunde liegen. *J Neurol Sci.* 1999 Nov 30;170(2):138-46. doi: 10.1016/s0022-510x(99)00169-0. Erratum in: *J Neurol Sci* 2000 Jan 1;172(1):77. PMID: 10617392.
2. Angeli P, Gines P, Wong F, et al, International Club of Ascites. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *Gut* 2015;64:531-7. doi:10.1136/gutjnl-2014-308874
3. Arastéh, K. (2018). Innere Medizin. In Duale Reihe (4., überarbeitete Auflage ed.). Stuttgart.
4. Bauer J, Sieber C. Sarcopenia and frailty: A clinician's controversial point of view. *Exp Gerontol.* 2008;43:674-678.
5. Benzinger P, Eidam A, Bauer J.M et al. Klinische Bedeutung der Erfassung von Frailty. *Z Gerontol Geriat (Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2021)*
6. Bhanji RA, Montano-Loza AJ, Watt KD. Sarcopenia in Cirrhosis: Looking Beyond the Skeletal Muscle Loss to See the Systemic Disease. *Hepatology.* 2019 Dec;70(6):2193-2203. doi: 10.1002/hep.30686. PMID: 31034656.
7. Bischoff SC, Bernal W, Dasarathy S, Merli M, Plank LD, Schütz T, et al. ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in liver disease. *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)* 2020;39:3533–62. <https://doi.org/10.1016/J.CLNU.2020.09.001>.
8. Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, Valla DC, Roudot-Thoraval F. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. *J Hepatol.* 2013 Mar;58(3):593-608. doi: 10.1016/j.jhep.2012.12.005. PMID: 23419824.
9. Blasco, Alejandro et al. "Hepatic venous pressure gradient identifies patients at risk of severe hepatitis C recurrence after liver transplantation." *Hepatology (Baltimore, Md.)* vol. 43,3 (2006): 492-9. doi:10.1002/hep.21090
10. Bödeker W, Moebus S et al. „Studiendesigns zur Wirkungsevaluation in Prävention und Gesundheitsförderung – Die Bedeutung interner und externer Validität für die Evidenzbasierung in Lebenswelten.“ Georg Thieme Verlag KG, 11 April 2019 (online)
11. Bortoluzzi A, Ceolotto G, Gola E, et al. Positive cardiac inotropic effect of albumin infusion in rodents with cirrhosis and ascites: molecular mechanisms. *Hepatology* 2013;57:266-76. doi:10.1002/hep.26021
12. Bosch J, García-Pagán JC. Complications of cirrhosis. I. Portal hypertension. *J Hepatol.* 2000;32(1 Suppl):141-56. doi: 10.1016/s0168-8278(00)80422-5. PMID: 10728801.
13. Brandes, R., Lang, F. & Schmidt, R.F. (2019). *Physiologie des Menschen* (32. Auflage); Springer Verlag GmbH
14. Brandes, R., Lang, F., & Schmidt, R. F. (Hrsg.). (2019). *Physiologie des Menschen: Mit Pathophysiologie*. Springer Berlin Heidelberg.

15. Brivio P, Paladini MS, Racagni G, Riva MA, Calabrese F, Molteni R. From Healthy Aging to Frailty: In Search of the Underlying Mechanisms. *Curr Med Chem.* 2019;26(20):3685-3701. doi: 10.2174/0929867326666190717152739. PMID: 31333079.
16. Buchard B, Boirie Y, Cassagnes L, Lamblin G, Coilly A, Abergel A. Assessment of Malnutrition, Sarcopenia and Frailty in Patients with Cirrhosis: Which Tools Should We Use in Clinical Practice? *Nutrients.* 2020 Jan 9;12(1):186. doi: 10.3390/nu12010186. PMID: 31936597; PMCID: PMC7020005.
17. Bunchorntavakul C, Reddy KR. Review article: malnutrition/sarcopenia and frailty in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020 Jan;51(1):64-77. doi: 10.1111/apt.15571. Epub 2019 Nov 8. PMID: 31701570.
18. BATTERY AK, Busch MA, Gaertner B et al. (2015) Prevalence and correlates of frailty among older adults: findings from the German health interview and examination survey. *BMC Geriatr* 15:22/
19. Carvalho GC, Regis CA, Kalil JR, Cerqueira LA, Barbosa DS et al (2012) Causes of renal failure in patients with decompensated cirrhosis and its impact in hospital mortality. *Ann Hepatol* 11:90–95
20. Cederholm T, Barazzoni R, Austin P, Ballmer P, Biolo G, Bischoff SC, Compher C, Correia I, Higashiguchi T, Holst M, Jensen GL, Malone A, Muscaritoli M, Nyulasi I, Pirlich M, Rothenberg E, Schindler K, Schneider SM, de van der Schueren MA, Sieber C, Valentini L, Yu JC, Van Gossum A, Singer P. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clin Nutr.* 2017 Feb;36(1):49-64. doi: 10.1016/j.clnu.2016.09.004. Epub 2016 Sep 14. PMID: 27642056.
21. Chen HW, Dunn MA. Arresting frailty and sarcopenia in cirrhosis: Future prospects. *Clin Liver Dis (Hoboken).* 2018 Feb 28;11(2):52-57. doi: 10.1002/cld.691. PMID: 30992788; PMCID: PMC6314283.
22. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *Lancet.* 2013 Mar 2;381(9868):752-62. doi: 10.1016/S0140-6736(12)62167-9. Epub 2013 Feb 8. Erratum in: *Lancet.* 2013 Oct 19;382(9901):1328. PMID: 23395245; PMCID: PMC4098658.
23. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, Martin FC, Michel JP, Rolland Y, Schneider SM, Topinková E, Vandewoude M, Zamboni M; European Working Group on Sarcopenia in Older People. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing.* 2010 Jul;39(4):412-23. doi: 10.1093/ageing/afq034. Epub 2010 Apr 13. PMID: 20392703; PMCID: PMC2886201.
24. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, Cooper C, Landi F, Rolland Y, Sayer AA, Schneider SM, Sieber CC, Topinkova E, Vandewoude M, Visser M, Zamboni M; Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 2019 Jan 1;48(1):16-31. doi: 10.1093/ageing/afy169. Erratum in: *Age Ageing.* 2019 Jul 1;48(4):601. PMID: 30312372; PMCID: PMC6322506.
25. D'Amico G, Perricone G. Prediction of decompensation in patients with compensated cirrhosis: does etiology matter? *Curr Hepatol Rep.* 2019;18:144-56

26. D'Amico G. Natural history and stages of cirrhosis. In: de Franchis R, Dell'Era A, editors. Variceal hemorrhage. New York: Springer; 2014.p. 15-28.
27. D'Amico G, Morabito A, D'Amico M, Pasta L, Malizia G, Rebora P, Valsecchi MG. Clinical states of cirrhosis and competing risks. *J Hepatol.* 2018 Mar;68(3):563-576. doi: 10.1016/j.jhep.2017.10.020. Epub 2017 Oct 27. PMID: 29111320.
28. Dasarathy J, McCullough AJ, Dasarathy S. Sarcopenia in Alcoholic Liver Disease: Clinical and Molecular Advances. *Alcohol Clin Exp Res.* 2017 Aug;41(8):1419-1431. doi: 10.1111/acer.13425. Epub 2017 Jul 11. PMID: 28557005; PMCID: PMC5553706.
29. Delker E, Brown Q, Hasin DS. Alcohol Consumption in Demographic Subpopulations: An Epidemiologic Overview. *Alcohol Res Curr Rev.* 2016;38(1):7– 15.
30. Deller, T. (2018). *Histologie - Das Lehrbuch: Zytologie, Histologie und mikroskopische Anatomie (U. Welsch & W. Kummer, Hrsg.; 5. Aufl.)*. Urban & Fischer in Elsevier.
31. Dirchwolf, Melisa, and Andrés Eduardo Ruf. "Role of systemic inflammation in cirrhosis: From pathogenesis to prognosis." *World journal of hepatology* vol. 7,16 (2015): 1974-81. doi:10.4254/wjh.v7.i16.1974
32. Dunn, Michael A et al. "Frailty as Tested by Gait Speed is an Independent Risk Factor for Cirrhosis Complications that Require Hospitalization." *The American journal of gastroenterology* vol. 111,12 (2016): 1768-1775. doi:10.1038/ajg.2016.336
33. Durand, François et al. "Prognostic value of muscle atrophy in cirrhosis using psoas muscle thickness on computed tomography." *Journal of hepatology* vol. 60,6 (2014): 1151-7. doi:10.1016/j.jhep.2014.02.026
34. Ebadi M, Montano-Loza AJ. Clinical relevance of skeletal muscle abnormalities in patients with cirrhosis. *Dig Liver Dis.* 2019 Nov;51(11):1493-1499. doi: 10.1016/j.dld.2019.05.034. Epub 2019 Jun 17. PMID: 31221549.
35. Ebadi, Maryam et al. "Sarcopenia in cirrhosis: from pathogenesis to interventions." *Journal of gastroenterology* vol. 54,10 (2019): 845-859. doi:10.1007/s00535-019-01605-6
36. Enomoto H, Ueno Y, Hiasa Y, Nishikawa H, Hige S, Takikawa Y, Tani M, Ishikawa T, Yasui K, Takaki A, Takaguchi K, Ido A, Kurosaki M, Kanto T, Nishiguchi S; Japan Etiology of Liver Cirrhosis Study Group in the 54th Annual Meeting of JSH. Transition in the etiology of liver cirrhosis in Japan: a nationwide survey. *J Gastroenterol.* 2020 Mar;55(3):353-362. doi: 10.1007/s00535-019-01645-y. Epub 2019 Nov 25. PMID: 31768801; PMCID: PMC7026312.
37. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol* 2010;53:397-417. doi:10.1016/j.jhep.2010.05.004 144 Iwatsuki S, Popovtzer MM, Corman JL, et al. Recovery from "hepatorenal syndrome" after orthotopic liver transplantation. *N Engl J Med* 1973;289:1155-9. doi:10.1056/NEJM197311292892201 145 Runyon BAAASLD Practice Guidelines Committee. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update. *Hepatology* 2009;49:2087-107. doi:10.1002/hep.22853
38. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. EASL

- Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. *J Hepatol*. 2019 Jan;70(1):172-193. doi: 10.1016/j.jhep.2018.06.024. Epub 2018 Aug 23. PMID: 30144956; PMCID: PMC6657019.
39. Facciorusso A, Chandar AK, Murad MH, et al. Comparative efficacy of pharmacological strategies for management of type 1 hepatorenal syndrome: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2:94-102. doi:10.1016/S2468-1253(16)30157-1
40. Faller JW, do Nascimento Pereira D, de Souza S, Kenji Nampo F, de Souza Orlandi F, Matumoto S. Instruments for the detection of frailty syndrome in older adults: a systematic review. *PLoS ONE*. 2019;14:e0216166. doi: 10.1371/journal.pone.0216166.
41. Fried L, Hadley E, Walston J, et al. From bedside to bench: research agenda for frailty. *Sci Aging Knowledge Environ*. 2005;2005:pe24.
42. Fried LP, Tangen CM, Walston J et al. (2001) Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 56(3):M146-156
43. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, Seeman T, Tracy R, Kop WJ, Burke G, McBurnie MA; Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001 Mar;56(3):M146-56. doi: 10.1093/gerona/56.3.m146. PMID: 11253156.
44. Fuchs J, Scheidt-Nave C, Gaertner B et al. (2015) Frailty in Deutschland: Stand und Perspektiven Ergebnisse eines Workshops der Deutschen Gesellschaft für Epidemiologie. *Z Gerontol Geriat*
45. Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, Bosch J. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology* 2017; 65:310–335.
46. Gerbes, A. L., Labenz, J., Appenrodt, B., Dollinger, M., Gundling, F., Gülberg, V., Holstege, A., Lynen-Jansen, P., Steib, C. J., Trebicka, J., Wiest, R., Zipprich, A., Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e. V. (DGIM), Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e. V. (DGI), Deutsche Gesellschaft für Pathologie e. V./Bundesverband deutscher Pathologen e. V. (DGP/BDP), Deutsche Röntgengesellschaft e. V. (DRG), Deutsche Gesellschaft für Interventionelle Radiologie und minimal-invasive Therapie (DeGIR), Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGFN), ... Collaborators: (2019). Aktualisierte S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) „Komplikationen der Leberzirrhose“: AWMF-Nr.: 021-017. *Zeitschrift für Gastroenterologie*, 57(5), 611–680. <https://doi.org/10.1055/a-0873-4658>
47. Gill TM, Gahbauer EA, Allore HG, Han L (2006) Transitions between frailty states among community-living older persons. *ArchInternMed*166:6.-
48. Glass C, Hipskind P, Tsien C, Malin SK, Kasumov T, Shah SN, et al. Sarcopenia and a physiologically low respiratory quotient in patients with cirrhosis: a prospective controlled study. *J Appl Physiol* 2013;114:559–565 (1985). [PubMed: 23288550]
49. Golse N, Bucur PO, Ciaccio O, Pittau G, Sa Cunha A, Adam R, u. a. A new definition of sarcopenia in patients with cirrhosis undergoing liver

- transplantation. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* 2017;23(2):143–54.
50. Greinert, R., Ripoll, C., Hollenbach, M., & Zipprich, A. (2016). Stepwise diagnosis in covert hepatic encephalopathy: critical flicker frequency and MELD-score as a first-step approach. *Aliment Pharmacol Ther*, 44(5), 514-521. doi:10.1111/apt.13721
51. Griffin A, O'Neill A, O'Connor M, Ryan D, Tierney A, Galvin R. The prevalence of malnutrition and impact on patient outcomes among older adults presenting at an Irish emergency department: a secondary analysis of the OPTI-MEND trial. *BMC Geriatr.* 2020 Nov 7;20(1):455. doi: 10.1186/s12877-020-01852-w. PMID: 33160319; PMCID: PMC7648316.
52. Groszmann RJ, Abraldes JG. Portal hypertension: from bedside to bench. *J Clin Gastroenterol.* 2005 Apr;39(4 Suppl 2):S125-30. doi: 10.1097/01.mcg.0000155552.14396.3d. PMID: 15758647.
53. Gunarathne LS, Rajapaksha H, Shackel N, Angus PW, Herath CB. Cirrhotic portal hypertension: From pathophysiology to novel therapeutics. *World J Gastroenterol.* 2020 Oct 28;26(40):6111-6140. doi: 10.3748/wjg.v26.i40.6111. PMID: 33177789; PMCID: PMC7596642.
54. Hari, Andrej. "Muscular abnormalities in liver cirrhosis." *World journal of gastroenterology* vol. 27,29 (2021): 4862-4878. doi:10.3748/wjg.v27.i29.4862
55. Hilgers, RD., Heussen, N., Stanzel, S. (2019). Korrelationskoeffizient, Intraklass-. In: Gressner, A.M., Arndt, T. (eds) *Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik*. Springer Reference Medizin. Springer, Berlin, Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-662-48986-4_1764
56. Hiraoka A, Michitaka K, Kiguchi D, Izumoto H, Ueki H, Kaneto M, et al. Efficacy of branched-chain amino acid supplementation and walking exercise for preventing sarcopenia in patients with liver cirrhosis. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2017;29:1416–23. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000000986>.
57. Hoogendijk EO, Afilalo J, Ensrud KE, Kowal P, Onder G, Fried LP (2019) Frailty: implications for clinical practice and public health. *Lancet* 394:1365–1375.
58. Horn, F. (Hrsg.). (2021). *Biochemie des Menschen: Das Lehrbuch für das Medizinstudium*. Georg Thieme Verlag.
59. Hsu CS, Kao JH. Sarcopenia and chronic liver diseases. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018 Dec;12(12):1229-1244. doi: 10.1080/17474124.2018.1534586. Epub 2018 Oct 16. PMID: 30791794.
60. International Classification of Diseases 11th Revision, World Health Organization. [(accessed on 25 September 2019)]; Available online: www.who.int/classifications/icd/
61. Jamil Z, Perveen S, Khalid S, Aljuaid M, Shahzad M, Ahmad B, Waheed Y. 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. *Journal of Clinical Medicine.* 2022; 11(22):6654. <https://doi.org/10.3390/jcm11226654>

62. Jeong SW. [Ascites]. *Korean J Gastroenterol*. 2018 Aug 25;72(2):49-55. Korean. doi: 10.4166/kjg.2018.72.2.49. PMID: 30145856.
63. Jindal, Ankur, and Rakesh Kumar Jagdish. "Sarcopenia: Ammonia metabolism and hepatic encephalopathy." *Clinical and molecular hepatology* vol. 25,3 (2019): 270-279. doi:10.3350/cmh.2019.0015
64. Kaeppli, Tobias et al. "Validation of the Clinical Frailty Scale for Prediction of Thirty-Day Mortality in the Emergency Department." *Annals of emergency medicine* vol. 76,3 (2020): 291-300. doi:10.1016/j.annemergmed.2020.03.028
65. Kahn J, Wagner D, Homfeld N, Müller H, Kniepeiss D, Schemmer P. Both sarcopenia and frailty determine suitability of patients for liver transplantation-A systematic review and meta-analysis of the literature. *Clin Transplant*. 2018 Apr;32(4):e13226. doi: 10.1111/ctr.13226. Epub 2018 Mar 23. PMID: 29478305.
66. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* (Baltimore, Md 2001 Feb;33(2):464-470.
67. Kappus MR, Rahimi RS, Volk ML. Measuring the Toll of Acute Illness-Derived Frailty in Decompensated Cirrhosis. *Liver Transplantation: Official Publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* 2021;27:1701–3. <https://doi.org/10.1002/LT.26249>.
68. Kaps L, Lukac L, Michel M, Kremer WM, Hilscher M, Gairing SJ, Galle PR, Schattenberg JM, Wörns MA, Nagel M, Labenz C. Liver Frailty Index for Prediction of Short-Term Rehospitalization in Patients with Liver Cirrhosis. *Diagnostics* (Basel). 2022 Apr 24;12(5):1069. doi: 10.3390/diagnostics12051069. PMID: 35626226; PMCID: PMC9139749.
69. Kardashian A, Ge J, McCulloch CE, Kappus MR, Dunn MA, Duarte-Rojo A, Volk ML, Rahimi RS, Verna EC, Ganger DR, Ladner D, Dodge JL, Boyarsky B, McAdams-DeMarco M, Segev DL, Lai JC. Identifying an Optimal Liver Frailty Index Cutoff to Predict Waitlist Mortality in Liver Transplant Candidates. *Hepatology*. 2021 Mar;73(3):1132-1139. doi: 10.1002/hep.31406. Epub 2020 Oct 30. PMID: 32491208; PMCID: PMC7710552.
70. Koppel MH, Coburn JW, Mims MM, Goldstein H, Boyle JD, Rubini ME (1969) Transplantation of cadaveric kidneys from patients with hepatorenal syndrome. Evidence for the functional nature of renal failure in advanced liver disease. *N Engl J Med* 280:1367–1371
71. Labenz C, Baron JS, Toenges G, Schattenberg JM, Nagel M, Sprinzl MF, Nguyen-Tat M, Zimmermann T, Huber Y, Marquardt JU, Galle PR, Wörns MA. Prospective evaluation of the impact of covert hepatic encephalopathy on quality of life and sleep in cirrhotic patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018 Aug;48(3):313-321. doi: 10.1111/apt.14824. Epub 2018 Jun 4. PMID: 29863286.
72. Lai J, et al. Frailty associated with waitlist mortality independent of ascites and hepatic encephalopathy in a multi-center study. *Gastroenterology*. 2019 Jan 17. doi: 10.1053/j.gastro.2019.01.028.
73. Lai JC, Covinsky KE, Dodge JL, Boscardin WJ, Segev DL, Roberts JP, et al. Development of a novel frailty index to predict mortality in patients with end-

- stage liver disease. *Hepatology* Baltim Md. 2017/06/28 Aufl. August 2017;66(2):564–74.
74. Lai JC, Rahimi RS, Verna EC, Kappus MR, Dunn MA, McAdams-DeMarco M, et al. Frailty Associated With Waitlist Mortality Independent of Ascites and Hepatic Encephalopathy in a Multicenter Study. *Gastroenterology* 2019;156:1675–82. <https://doi.org/10.1053/J.GASTRO.2019.01.028>.
75. Lai, J C et al. “Frailty predicts waitlist mortality in liver transplant candidates.” *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* vol. 14,8 (2014): 1870-9. doi:10.1111/ajt.12762
76. Lai, Jennifer C. “Editorial: Advancing Adoption of Frailty to Improve the Care of Patients with Cirrhosis: Time for a Consensus on a Frailty Index.” *The American journal of gastroenterology* vol. 111,12 (2016): 1776-1777. doi:10.1038/ajg.2016.485
77. Laube R, Wang H, Park L, Heyman JK, Vidot H, Majumdar A, Strasser SI, McCaughan GW, Liu K. Frailty in advanced liver disease. *Liver Int.* 2018 Dec;38(12):2117-2128. doi: 10.1111/liv.13917. Epub 2018 Jul 15. PMID: 29935102.
78. Laube, Robyn et al. “Frailty in advanced liver disease.” *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver* vol. 38,12 (2018): 2117-2128. doi:10.1111/liv.13917
79. Lee SW, Lee A, Yu MY, et al. Ist Geb Lee, Sung Woo et al. “Is Frailty a Modifiable Risk Factor of Future Adverse Outcomes in Elderly Patients with Incident End-Stage Renal Disease?.” *Journal of Korean medical science* vol. 32,11 (2017): 1800-1806. doi:10.3346/jkms.2017.32.11.1800rech
80. Leng, Sean et al. “Serum interleukin-6 and hemoglobin as physiological correlates in the geriatric syndrome of frailty: a pilot study.” *Journal of the American Geriatrics Society* vol. 50,7 (2002): 1268-71. doi:10.1046/j.1532-5415.2002.50315.x
81. Liver Frailty Index (ucsf.edu) / University of California San Francisco
82. Lüllmann-Rauch, R., & Asan, E. (2019). Taschenlehrbuch Histologie. Georg Thieme Verlag.
83. M. Fiore, A.E. Maraolo, I. Gentile, G. Borgia, S. Leone, P. Sansone, et al. Current concepts and future strategies in the antimicrobial therapy of emerging Gram-positive spontaneous bacterial peritonitis *World J Hepatol*, 9 (2017), pp. 1166-1175, 10.4254/wjh.v9.i30.1166
84. Macías-Rodríguez, Ricardo U et al. “Changes in Hepatic Venous Pressure Gradient Induced by Physical Exercise in Cirrhosis: Results of a Pilot Randomized Open Clinical Trial.” *Clinical and translational gastroenterology* vol. 7,7 e180. 14 Jul. 2016, doi:10.1038/ctg.2016.38
85. Maharshi, Sudhir et al. “Efficacy of Nutritional Therapy for Patients With Cirrhosis and Minimal Hepatic Encephalopathy in a Randomized Trial.” *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* vol. 14,3 (2016): 454-460.e3; quiz e33. doi:10.1016/j.cgh.2015.09.028

86. Martell M, Coll M, Ezkurdia N, Raurell I, Genescà J. Physiopathology of splanchnic vasodilation in portal hypertension. *World J Hepatol.* 2010 Jun 27;2(6):208-20. doi: 10.4254/wjh.v2.i6.208. PMID: 21160999; PMCID: PMC2999290.
87. Mattos AA, Wiltgen D, Jotz RF, Dornelles CMR, Fernandes MV, Mattos ÂZ. Spontaneous bacterial peritonitis and extraperitoneal infections in patients with cirrhosis. *Ann Hepatol.* 2020 Sep-Oct;19(5):451-457. doi: 10.1016/j.aohp.2020.04.010. Epub 2020 Jun 6. PMID: 32533951.
88. Mendiratta P, Latif R. Clinical Frailty Scale. [Updated 2021 Jun 20]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-.
89. Mendiratta, Priya. and Rafay Latif. "Clinical Frailty Scale." *StatPearls*, StatPearls Publishing, 20 June 2021.
90. Merli M, Berzigotti A, Zelber-Sagi S, Dasarathy S, Montagnese S, Genton L, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. *Journal of Hepatology* 2019;70:172–93. <https://doi.org/10.1016/J.JHEP.2018.06.024>.
91. Mitnitski AB, Mogilner AJ, Rockwood K (2001) Accumulation of deficits as a proxy measure of aging. *ScientificWorldJournal* 1:323–336
92. Mitnitski, Arnold B et al. "The estimation of relative fitness and frailty in community-dwelling older adults using self-report data." *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences* vol. 59,6 (2004): M627-32. doi:10.1093/gerona/59.6.m627
93. Montano-Loza AJ, Duarte-Rojo A, Meza-Junco J, Baracos VE, Sawyer MB, Pang JX, Beaumont C, Esfandiari N, Myers RP. Inclusion of Sarcopenia Within MELD (MELD-Sarcopenia) and the Prediction of Mortality in Patients With Cirrhosis. *Clin Transl Gastroenterol.* 2015 Jul 16;6(7):e102. doi: 10.1038/ctg.2015.31. PMID: 26181291; PMCID: PMC4816259.
94. Müller-Esterl, W. (2018). *Biochemie: Eine Einführung für Mediziner und Naturwissenschaftler - Unter Mitarbeit von Ulrich Brandt, Oliver Anderka, Stefan Kerscher, Stefan Kieß und Katrin Ridinger* (3. Aufl.). Springer.
95. Müller-Esterl, W., Brandt, U., Anderka, O., Kerscher, S., Kieß, S. & Ridinger, K. (2018). *Biochemie; Eine Einführung für Mediziner und Naturwissenschaftler* (3. Auflage); Springer- Verlag GmbH
96. Naimimohasses S, O'Gorman P, McCormick E, Ferguson D, Monaghan A, McGrath M, Robinson MW, Gormley J, Norris S. Prevalence of frailty in patients with non-cirrhotic non-alcoholic fatty liver disease. *BMJ Open Gastroenterol.* 2022 May;9(1):e000861. doi: 10.1136/bmjgast-2021-000861. PMID: 35523460; PMCID: PMC9083434.
97. Netter, F. H. (2015). *Atlas der Anatomie: Deutsche bersetzung von Christian M. Hammer - Mit StudentConsult-Zugang* (6. Aufl.). Elsevier.
98. Nishikawa, Hiroki, and Yukio Osaki. "Liver Cirrhosis: Evaluation, Nutritional Status, and Prognosis." *Mediators of inflammation* vol. 2015 (2015): 872152. doi:10.1155/2015/872152
99. North SM, Wham CA, Teh R, Moyes SA, Rolleston A, Kerse N. High nutrition risk related to dietary intake is associated with an increased risk of hospitalisation and mortality for older Māori: LiLACS NZ. *Aust N Z J Public Health.* 2018 Aug;42(4):375-381. doi: 10.1111/1753-6405.12793. Epub 2018 Jun 11. PMID: 29888831.

100. Oikonomou IM, Sinakos E, Antoniadis N, Goulis I, Giouleme O, Anifanti M, Katsanos G, Karakasi KE, Tsoulfas G, Kouidi E. Effects of an active lifestyle on the physical frailty of liver transplant candidates. *World J Transplant* 2022; 12(11): 365-377 [PMID: 36437844 DOI: 10.5500/wjt.v12.i11.365]
101. P. Angeli, M. Bernardi, C. Villanueva, C. Francoz, R.P. Mookerjee, J. Tr ebicka, *et al.* EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis *J Hepatol*, 69 (2018), pp. 406-460, 10.1016/j.jhep.2018.03.024
102. Parola M, Pinzani M. Liver fibrosis: Pathophysiology, pathogenetic targets and clinical issues. *Mol Aspects Med.* 2019 Feb;65:37-55. doi: 10.1016/j.mam.2018.09.002. Epub 2018 Sep 13. PMID: 30213667.
103. Pimentel R, Gregório C, Figueiredo P. Antibiotic prophylaxis for prevention of spontaneous bacterial peritonitis in liver cirrhosis: systematic review. *Acta Gastroenterol Belg.* 2021 Apr-Jun;84(2):333-342. doi: 10.51821/84.2.333. PMID: 34217185.
104. Piquet MA, Ollivier I, Gloro R, Castel H, Tiengou LE, Dao T. Nutritional indices in cirrhotic patients. *Nutrition.* 2006 Feb;22(2):216-7; author reply 218-9. doi: 10.1016/j.nut.2005.06.004. PMID: 16459237.
105. Plank LD, Gane EJ, Peng S, Muthu C, Mathur S, Gillanders L, *et al.* Nocturnal nutritional supplementation improves total body protein status of patients with liver cirrhosis: a randomized 12-month trial. *Hepatology (Baltimore, Md)* 2008;48:557–66. <https://doi.org/10.1002/HEP.22367>.
106. Plank LD, Gane EJ, Peng S, Muthu C, Mathur S, Gillanders L, McIlroy K, Donaghy AJ, McCall JL. Nocturnal nutritional supplementation improves total body protein status of patients with liver cirrhosis: a randomized 12-month trial. *Hepatology.* 2008 Aug;48(2):557-66. doi: 10.1002/hep.22367. PMID: 18627001.
107. Plauth M, Bernal W, Dasarathy S, Merli M, Plank LD, Schütz T, Bischoff SC. ESPEN guideline on clinical nutrition in liver disease. *Clin Nutr.* 2019 Apr;38(2):485-521. doi: 10.1016/j.clnu.2018.12.022. Epub 2019 Jan 16. PMID: 30712783; PMCID: PMC6686849.
108. Powell EE, Wong VW, Rinella M. Non-alcoholic fatty liver disease. *Lancet.* 2021 Jun 5;397(10290):2212-2224. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32511-3. Epub 2021 Apr 21. PMID: 33894145.
109. Przyborski, A., & Wohlrab-Sahr, M. (2014). *Qualitative Sozialforschung: Ein Arbeitsbuch.* DE GRUYTER.
110. R N H Pugh, I M Murray-Lyon, J L Dawson, M C Pietroni, Roger Williams, Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices, *British Journal of Surgery*, Volume 60, Issue 8, August 1973, Pages 646–649, <https://doi.org/10.1002/bjs.1800600817>
111. Reuter, M. (2021). *Validierung des Clinical Frailty Scale (CFS) zur Prognoseabschätzung von Patienten mit Leberzirrhose.* Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz.
112. Ripoll C, Groszmann R, Garcia-Tsao G, Grace N, Burroughs A, Planas R, Escorsell A, Garcia-Pagan JC, Makuch R, Patch D, Matloff DS, Bosch J; Portal Hypertension Collaborative Group. Hepatic venous pressure gradient predicts clinical decompensation in patients with compensated cirrhosis.

- Gastroenterology. 2007 Aug;133(2):481-8. doi: 10.1053/j.gastro.2007.05.024. Epub 2007 May 21. PMID: 17681169.
113. Roberts S, Collins P, Rattray M. Identifying and Managing Malnutrition, Frailty and Sarcopenia in the Community: A Narrative Review. *Nutrients*. 2021 Jul 5;13(7):2316. doi: 10.3390/nu13072316. PMID: 34371823; PMCID: PMC8308465.
114. Rockwood K, Mitnitski A (2006) Frailty in relation to the accumulation of deficits. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 62(7):722–727
115. Rose CF, Amodio P, Bajaj JS, Dhiman RK, Montagnese S, Taylor-Robinson SD, Vilstrup H, Jalan R. Hepatic encephalopathy: Novel insights into classification, pathophysiology and therapy. *J Hepatol*. 2020 Dec;73(6):1526-1547. doi: 10.1016/j.jhep.2020.07.013. Epub 2020 Oct 21. PMID: 33097308.
116. Salim TI, Nestlerode LC, Lucatorto EL, Wasserman TL, Din HA, Landsittel DP, Tevar AD, Johnson JT, Duarte-Rojo A, Dunn MA. Frailty as Tested by Gait Speed Is a Risk Factor for Liver Transplant Respiratory Complications. *Am J Gastroenterol*. 2020 Jun;115(6):859-866. doi: 10.14309/ajg.0000000000000609. PMID: 32235146.
117. Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, Epstein M, Henriksen JH, Rodés J. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 1988;8:1151-7. doi:10.1002/hep.1840080532
118. Schünke, M., Schulte, E., Schumacher, U., & Voll, M. (2015). *Innere Organe : 122 Tabellen*. In *Prometheus : LernAtlas der Anatomie / Michael Schünke ; Erik Schulte ; Udo Schumacher. Ill. von Markus Voll ... (4. Aufl. ed.)*. Stuttgart u.a.
119. Serper M, Tao SY, Kent DS, Garren P, Burdzy AE, Lai JC, et al. Inpatient Frailty Assessment Is Feasible and Predicts Nonhome Discharge and Mortality in Decompensated Cirrhosis. *Liver Transplantation : Official Publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* 2021;27:1711–22. <https://doi.org/10.1002/LT.26100>.
120. Serper M, Tao SY, Kent DS, Garren P, Burdzy AE, Lai JC, Gougol A, Bloomer PM, Reddy KR, Dunn MA, Duarte-Rojo A. Inpatient Frailty Assessment Is Feasible and Predicts Nonhome Discharge and Mortality in Decompensated Cirrhosis. *Liver Transpl*. 2021 Dec;27(12):1711-1722. doi: 10.1002/lt.26100. Epub 2021 Aug 1. PMID: 34018303; PMCID: PMC8809112.
121. Serper M, Tao SY, Kent DS, Garren P, Burdzy AE, Lai JC, Gougol A, Bloomer PM, Reddy KR, Dunn MA, Duarte-Rojo A. Inpatient Frailty Assessment Is Feasible and Predicts Nonhome Discharge and Mortality in Decompensated Cirrhosis. *Liver Transpl*. 2021 Dec;27(12):1711-1722. doi: 10.1002/lt.26100. Epub 2021 Aug 1. PMID: 34018303; PMCID: PMC8809112.
122. Shah, Shivani et al. “Patient Frailty Is Independently Associated With the Risk of Hospitalization for Acute-on-Chronic Liver Failure.” *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* vol. 27,1 (2021): 16-26. doi:10.1002/lt.25896
123. Sinclair M, Poltavskiy E, Dodge JL, Lai JC. Frailty is independently associated with increased hospitalisation days in patients on the liver transplant waitlist. *World J Gastroenterol*. 2017 Feb 7;23(5):899-905. doi: 10.3748/wjg.v23.i5.899. PMID: 28223735; PMCID: PMC5296207.

124. Sinclair M. Controversies in Diagnosing Sarcopenia in Cirrhosis-Moving from Research to Clinical Practice. *Nutrients*. 2019 Oct 14;11(10):2454. doi: 10.3390/nu11102454. PMID: 31615103; PMCID: PMC6836123
125. Siramolpiwat S, Kiattikunrat K, Soontararatpong R, Pornthisarn B, Vilaichone RK, Chonprasertsuk S, Bhanthumkomol P, Nunanun P, Issariyakulkarn N. Frailty as tested by the Liver Frailty Index is associated with decompensation and unplanned hospitalization in patients with compensated cirrhosis. *Scand J Gastroenterol*. 2021 Oct;56(10):1210-1219. doi: 10.1080/00365521.2021.1957497. Epub 2021 Aug 1. PMID: 34338110.
126. Stine JG, DiJoseph K, Pattison Z, Harrington A, Chinchilli VM, Schmitz KH, Loomba R. Exercise Training Is Associated With Treatment Response in Liver Fat Content by Magnetic Resonance Imaging Independent of Clinically Significant Body Weight Loss in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*. 2023 Jul 1;118(7):1204-1213. doi: 10.14309/ajg.0000000000002098. Epub 2022 Dec 23. PMID: 36705333; PMCID: PMC10287833.
127. T. Shizuma Spontaneous bacterial and fungal peritonitis in patients with liver cirrhosis: a literature review *World J Hepatol*, 10 (2018), pp. 254-266, 10.4254/wjh.v10.i2.254
128. Tandon P, Berzigotti A. Management of Lifestyle Factors in Individuals with Cirrhosis: A Pragmatic Review. *Semin Liver Dis*. 2020 Feb;40(1):20-28. doi: 10.1055/s-0039-1696639. Epub 2019 Aug 30. PMID: 31470455.
129. Tandon P, Montano-Loza AJ, Lai JC, Dasarathy S, Merli M. Sarcopenia and frailty in decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2021 Jul;75 Suppl 1(Suppl 1):S147-S162. doi: 10.1016/j.jhep.2021.01.025. PMID: 34039486; PMCID: PMC9125684.
130. Tandon P, Ney M, Irwin I, Ma MM, Gramlich L, Bain VG, et al. Severe muscle depletion in patients on the liver transplant wait list: ist prevalence and independent prognostic value. *Liver Transpl* 2012;2018:1209-1216.
131. Tapper EB, Derstine B, Baki J, Su GL. Bedside Measures of Frailty and Cognitive Function Correlate with Sarcopenia in Patients with Cirrhosis. *Dig Dis Sci*. 2019 Dec;64(12):3652-3659. doi: 10.1007/s10620-019-05713-4. Epub 2019 Jul 10. PMID: 31292783.
132. Tapper EB, Finkelstein D, Mittleman MA, Piatkowski G, Lai M. Standard assessments of frailty are validated predictors of mortality in hospitalized patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2015 Aug;62(2):584-90. doi: 10.1002/hep.27830. Epub 2015 Apr 28. PMID: 25846824; PMCID: PMC4768731.
133. Tapper EB, Konerman M, Murphy S, Sonnenday CJ. Hepatic encephalopathy impacts the predictive value of the Fried Frailty Index. *Am J Transplant*. 2018 Oct;18(10):2566-2570. doi: 10.1111/ajt.15020. Epub 2018 Aug 13. PMID: 30019835; PMCID: PMC6166663.
134. Tapper EB. Frailty and Outcomes After Liver Transplantation. *Curr Transplant Rep*. 2019 Mar;6(1):1-6. doi: 10.1007/s40472-019-0222-4. Epub 2019 Jan 14. PMID: 31602355; PMCID: PMC6786794.

135. Tapper, Elliot B et al. "Incidence and Bedside Predictors of the First Episode of Overt Hepatic Encephalopathy in Patients With Cirrhosis." *The American journal of gastroenterology* vol. 115,12 (2020): 2017-2025. doi:10.14309/ajg.0000000000000762
136. Theou, Olga et al. "A classification tree to assist with routine scoring of the Clinical Frailty Scale." *Age and ageing* vol. 50,4 (2021): 1406-1411. doi:10.1093/ageing/afab006
137. Traub, Julia et al. "Malnutrition in Patients with Liver Cirrhosis." *Nutrients* vol. 13,2 540. 7 Feb. 2021, doi:10.3390/nu13020540
138. Tsochatzis EA, Gerbes AL. Diagnosis and treatment of ascites. *J Hepatol.* 2017 Jul;67(1):184-185. doi: 10.1016/j.jhep.2017.01.011. Epub 2017 Jan 22. PMID: 28119010.
139. Tsoiris A, Marlar CA. Use Of The Child Pugh Score In Liver Disease. In: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2023. PMID: 31194448.
140. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, Cordoba J, Ferenci P, Mullen KD, Weissenborn K, Wong P. 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.* 2014 Aug;60(2):715-35. doi: 10.1002/hep.27210. Epub 2014 Jul 8. PMID: 25042402.
141. Visser M., Volkert D., Corish C., Geisler C., de Groot L.C., Cruz-Jentoft A.J., Lohrmann C., O'Connor E.M., Schindler K., de van der Schueren M.A., et al. Tackling the increasing problem of malnutrition in older persons: The Malnutrition in the Elderly (MaNuEL) Knowledge Hub. *Nutr. Bull.* 2017;42:178–186. doi: 10.1111/nbu.12268.
142. Wang CW, Lebsack A, Chau S, Lai JC. The Range and Reproducibility of the Liver Frailty Index. *Liver Transpl.* 2019 Jun;25(6):841-847. doi: 10.1002/lt.25449. Epub 2019 Apr 29. PMID: 30884128; PMCID: PMC6542696.
143. Wang S, Whitlock R, Xu C, Taneja S, Singh S, Abrales JG, et al. Frailty is associated with increased risk of cirrhosis disease progression and death. *Hepatology* 2021. <https://doi.org/10.1002/hep.32157>.
144. Wiesner RH, McDiarmid S v, Kamath PS, Edwards EB, Malinchoc M, Kremers WK, et al. MELD and PELD: Application of Survival Models to Liver Allocation 2001. <https://doi.org/10.1053/jlts.2001.25879>.
145. Williams EJ, Iredale JP. Liver cirrhosis. *Postgrad Med J.* 1998 Apr;74(870):193-202. doi: 10.1136/pgmj.74.870.193. PMID: 9683971; PMCID: PMC2360862.
146. Wilson D, Jackson T, Sapey E, Lord JM. Frailty and sarcopenia: The potential role of an aged immune system. *Ageing Res Rev.* 2017 Jul;36:1-10. doi: 10.1016/j.arr.2017.01.006. Epub 2017 Feb 20. PMID: 28223244.
147. Wright G, Noiret L, Olde Damink SW, Jalan R. Interorgan ammonia metabolism in liver failure: the basis of current and future therapies. *Liver Int.* 2011 Feb;31(2):163-75. doi: 10.1111/j.1478-3231.2010.02302.x. PMID: 20673233.
148. Xu CQ, Yao F, Mohamad Y, Wong R, Kent D, Seetharaman S, Srisengfa Y, Lai JC. Evaluating the Associations Between the Liver Frailty Index and Karnofsky Performance Status With Waitlist Mortality. *Transplant Direct.* 2021

- Jan 7;7(2):e651. doi: 10.1097/TXD.0000000000001097. PMID: 33437866; PMCID: PMC7793347.
149. Yoshiji H, Nagoshi S, Akahane T, Asaoka Y, Ueno Y, Ogawa K, Kawaguchi T, Kurosaki M, Sakaida I, Shimizu M, Taniai M, Terai S, Nishikawa H, Hiasa Y, Hidaka H, Miwa H, Chayama K, Enomoto N, Shimosegawa T, Takehara T, Koike K. Evidence-based clinical practice guidelines for Liver Cirrhosis 2020. *J Gastroenterol.* 2021 Jul;56(7):593-619. doi: 10.1007/s00535-021-01788-x. Epub 2021 Jul 7. PMID: 34231046; PMCID: PMC8280040.
150. Zeng, Xin et al. "Sarcopenia as a prognostic predictor of liver cirrhosis: a multicentre study in China." *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle* vol. 12,6 (2021): 1948-1958. doi:10.1002/jcsm.12797

8 Danksagung

Ich möchte allen, die mich auf dem Weg meiner Arbeit unterstützt haben, an dieser Stelle meinen Dank aussprechen. Ich danke besonders Priv.-Doz. Dr. med. Christian Labenz für die ausgezeichnete Betreuung und Unterstützung. Bei der Durchführung und Recherche meiner Dissertation im Bereich der Gastroenterologie habe ich von den Fachkenntnissen von Priv.-Doz. Dr. med. Christian Labenz profitiert und wurde durch sie motiviert. Ich möchte auch Dr. med. Michael Nagel und Dr. rer. nat. et med. Leonard Kaps danken, die mich während meiner Dissertation und der Datenerhebung mit Ratschlägen und produktiven Gesprächen unterstützt haben. Meiner Familie und meinen Freunden danke ich für ihre aufmunternden Worte während meines Studiums und bei der Arbeit an dieser Dissertation.

