

Aus der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie

der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Tom Lüdde

Die Rolle der Körperzusammensetzung als prognostischer  
Marker bei Patienten/-innen mit  
transjugulär intrahepatisch portosystemischem Shunt (TIPS)

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität  
Düsseldorf

vorgelegt von

Marie-Luise Feuerhake

2023

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan/in: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter/in: Prof. Dr. med. Sven Loosen

Zweitgutachter/in: Prof. Dr. med. Andreas Krieg

Für meine Schwester



## **Zusammenfassung**

Die vorliegende Arbeit thematisiert den Einfluss der präinterventionellen Körperzusammensetzung bei Patienten/-innen, die aufgrund der Komplikationen einer portalen Hypertension eine TIPS-Anlage erhielten. Dabei wurde untersucht, inwieweit die präinterventionelle Körperzusammensetzung und damit insbesondere die Sarkopenie, Myosteatose, Fettfläche und Osteopenie als mögliche Prädiktoren für die 10- und 30-Tages-Letalität bei TIPS-Anlage genutzt werden können. Außerdem wurde analysiert, ob sich die einzelnen Bestandteile der präinterventionellen Körperzusammensetzung auch als vorhersagende Parameter für die Entwicklung von sekundären Endpunkten wie postinterventionellem Aszites, Albumin, Nierenretentionsparametern, Child-Pugh-Score, MELD-Score, Pleurerguss und die Flimmerfrequenz eignen könnten. In bisherigen Publikationen konnte gezeigt werden, dass Patienten/-innen mit Komplikationen durch eine portale Hypertension, wie Aszites und Ösophagusvarizenblutung, von einer TIPS-Anlage profitieren. Ebenso konnten bereits Erkenntnisse über die Auswirkungen der Körperzusammensetzung, dabei insbesondere der Sarkopenie, und ihrem Einfluss auf Morbidität, Mortalität und Hospitalisierung unter anderem bei Patienten/-innen mit malignen Grunderkrankungen gewonnen werden. Der Frage, ob die Körperzusammensetzung auch bei Patienten/-innen mit TIPS-Anlage Auswirkungen auf die Letalität hat, wurde bisher nicht nachgegangen. Es sollte nun geprüft werden, ob die Bestimmung der präinterventionellen Körperzusammensetzung als vorhersagender Parameter für die Entwicklung der oben genannten Endpunkte nach TIPS-Anlage geeignet ist. Zu diesem Zweck wurden mit einem halbautomatischen Segmentierungswerkzeug, dem 3D Slicer, anhand der präinterventionellen Computertomographien die einzelnen Komponenten der Körperzusammensetzung gemessen. Dabei zeigte sich unter anderem, dass die 10- und 30-Tages-Letalität signifikant erhöht war, wenn ein höheres Maß an Sarkopenie, repräsentiert durch den Skeletal Muscle Index, vor der TIPS-Intervention vorlag. Ferner ergab sich eine signifikante Verringerung der 10- und 30-Tages-Letalität bei geringerem Grad einer Myosteatose des Psoasmuskels präinterventionell. Es ließ sich schlussfolgern, dass sich die Körperzusammensetzung in Teilen als geeigneter vorhersagender Parameter bei Patienten/-innen mit TIPS-Anlage erwies.

## **Zusammenfassung**

The present study addresses the influence of pre-interventional body composition in patients undergoing TIPS due to complications of portal hypertension. The study investigated the extent to which pre-interventional body composition, and in particular sarcopenia, myosteatorsis, fat area and osteopenia, can be used as possible predictors of 10- and 30-day lethality after TIPS. In addition, it was analysed whether the individual components of the pre-interventional body composition could also be used as predictive parameters for the development of secondary endpoints such as post-interventional ascites, albumin, renal retention parameters, Child-Pugh-Score, MELD-Score, pleural effusion and critical flicker frequency. Previous publications have shown that patients with complications of portal hypertension, such as ascites and esophageal variceal bleeding, benefit from TIPS. Similarly, findings on the effects of body composition, in particular sarcopenia, and its influence on morbidity, mortality and hospitalisation in patients with underlying malignancies, among others, have already been obtained. The question of whether body composition also has an impact on mortality in patients with TIPS has not yet been investigated. It should now be examined whether the determination of pre-interventional body composition is suitable as a predictive parameter for the development of the above-mentioned endpoints after TIPS. For this purpose, the individual components of body composition were measured with a semi-automatic segmentation tool, the 3D Slicer, based on the pre-interventional computed tomographies. This showed, among other things, that 10- and 30-day lethality was significantly increased when a higher level of sarcopenia, represented by the Skeletal Muscle Index, was present before the TIPS intervention. Furthermore, there was a significant reduction in 10- and 30-day lethality with lower levels of pre-interventional psoas muscle myosteatorsis. It could be concluded that body composition was partially shown to be a suitable predictive parameter in patients with TIPS.

## Abkürzungsverzeichnis

<b>ASM</b>	Appendikuläre Skelettmuskelmasse
<b>BMD</b>	Bone Mineral Density, Knochenmineraldichte
<b>BMI</b>	Body Mass Index
<b>CFF</b>	Critical Flicker Frequency
<b>CT</b>	Computertomographie
<b>HE</b>	Hepatische Enzephalopathie
<b>HU</b>	Hounsfield-Einheit
<b>INR</b>	International Normalized Ratio
<b>LWK</b>	Lendenwirbelkörper
<b>MELD</b>	Model for End Stage Liver Disease
<b>NAFLD</b>	Non-alcoholic fatty liver disease
<b>NASH</b>	Nicht-alkoholische Steatohepatitis
<b>PACS</b>	Picture-Archiving and Communication-System
<b>PMI</b>	Psoas Muscle Index, Psoasmuskel-Index
<b>SARC-F</b>	SARC-F questionnaire: strength, assistance in walking, rise from chair, climbing stairs and falls
<b>SIBO</b>	Spectrum Of Small Intestinal Bacterial Overgrowth
<b>SD</b>	Standard Deviation
<b>SMI</b>	Skeletal Muscle Index, Skelettmuskel-Index
<b>SPSS</b>	Statistical Package for the Social Sciences
<b>TIPS</b>	Transjugulär intrahepatischer portosystemischer Shunt
<b>WHO</b>	World Health Organization, Weltgesundheitsorganisation

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1	Leber	1
1.2	Leberzirrhose	1
1.2.1	Definition und Pathogenese	2
1.2.2	Epidemiologie und Diagnostik	2
1.2.3	Komplikationen und ihre Therapieoption	3
1.2.4	Malnutrition	4
1.2.5	Stadieneinteilung	5
1.3	TIPS	6
1.3.1	Interventionelles Verfahren	6
1.3.2	Indikationen und Kontraindikationen	8
1.4	Körperzusammensetzung	10
1.4.1	Sarkopenie	12
1.4.2	Myosteatose	14
1.4.3	Osteopenie	15
1.5	Ziele der Arbeit	16
<b>2</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>17</b>
2.1	Patientenkollektiv	17
2.2	Datenerhebung	18
2.3	Bildgebung	20
2.4	3D Slicer	20
2.4.1	Messung Sarkopenie	21
2.4.2	Messung der Myosteatose	23
2.4.3	Messung der Fettfläche	24
2.4.4	Messung der Osteopenie	25
2.5	Statistische Analyse	25
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>25</b>
3.1	Patientencharakterisierung	26
3.1.1	Alter	26
3.1.2	Geschlecht	27
3.2	Primäre Endpunkte	28
3.2.1	10-Tages-Letalität nach TIPS-Anlage	28
3.2.2	30-Tages-Letalität nach TIPS-Anlage	31
3.2.3	Portale Drucksenkung nach TIPS-Anlage	34
3.3	Sekundäre Endpunkte	35
3.3.1	Aszites drei und 12 Monate nach TIPS-Anlage	35
3.3.2	Aszitespunktionen drei Monate nach TIPS-Anlage	39
3.3.3	Albumin drei und 12 Monate nach TIPS-Anlage	41
3.3.4	Nierenparameter, Natriumgehalt im Blut drei und 12 Monate nach TIPS-Anlage	44
3.3.5	Child-Pugh-Score und MELD-Score 12 Monate nach TIPS-Anlage	51
3.3.6	Flimmerfrequenz drei und 12 Monate nach TIPS-Anlage	52
3.3.7	Pleuraerguss drei und 12 Monate nach TIPS-Anlage	53

<b>4</b>	<b><i>Diskussion</i></b> .....	<b>55</b>
<b>4.1</b>	<b>Patientenkollektiv</b> .....	<b>55</b>
<b>4.2</b>	<b>Primäre Endpunkte</b> .....	<b>58</b>
4.2.1	Körperzusammensetzung als Prädiktor für die zeh- und 30-Tages-Letalität .....	58
<b>4.3</b>	<b>Sekundäre Endpunkte</b> .....	<b>65</b>
4.3.1	Körperzusammensetzung als Prädiktor der portalen Drucksenkung.....	65
4.3.2	Körperzusammensetzung als Prädiktor für die postinterventionelle Aszitesmenge und Aszitespunktionen .....	67
4.3.3	Körperzusammensetzung als Prädiktor für die postinterventionelle Albuminentwicklung 69	
4.3.4	Körperzusammensetzung als Prädiktor für die postinterventionellen Nierenparameter, Kreatinin, Natrium und Harnstoff .....	71
4.3.5	Körperzusammensetzung als Prädiktor für den CHILD-Pugh- und MELD-Score .....	72
4.3.6	Körperzusammensetzung als Prädiktor für die postinterventionelle CFF.....	72
4.3.7	Körperzusammensetzung als Prädiktor für den Pleuraerguss .....	74
<b>5</b>	<b><i>Literatur- und Quellenverzeichnis</i></b> .....	<b>77</b>
<b>6</b>	<b><i>Anhang</i></b> .....	<b>85</b>
<b>7</b>	<b><i>Danksagung</i></b> .....	<b>86</b>

# **1 Einleitung**

## **1.1 Leber**

Die Leber stellt das größte Organ des menschlichen Körpers dar, besteht zu einem Großteil aus Hepatozyten und kann in Größe und Form variieren. Sie wird über die Arteria hepatica mit arteriellem Blut und durch die Vena portae mit nährstoffreichem Blut aus Milz, Pankreas und Magen-Darm-Trakt versorgt (1). Die Leber ist unter anderem für die Regulation zahlreicher Stoffwechselprozesse des menschlichen Organismus verantwortlich (2). Einschränkungen der Leberfunktion können vielfältige Ursachen zugrunde liegen, ein menschliches Leben wäre mit einem vollständigen Versagen der Leber nicht vereinbar (1).

## **1.2 Leberzirrhose**

Die Leberzirrhose ist eine weltweit verbreitete Erkrankung, sie entsteht auf dem Boden verschiedener Ursachen. Es können u.a. nichtalkoholische Fettlebererkrankungen, erhöhter Alkoholkonsum, Erkrankungen der Gallenwege sowie Eisen- oder Kupferspeicherdefekte eine Leberzirrhose verursachen (3).

Als Vorstufe der Leberzirrhose entsteht zunächst die Leberfibrose. Hepatozyten werden durch einen Entzündungsprozess wiederholt zerstört und tragen damit zur Pathogenese der irreversiblen Leberschädigung im Verlauf bei (4).

Es kommt zur Zerstörung und zum irreversiblen Umbau des Lebergewebes. Daraus resultieren ein erhöhter Flusswiderstand der Vena portae, die portale Hypertension, und eine Einschränkung der hepatischen Synthese (5). Zunächst kann die Zirrhose asymptomatisch verlaufen, entwickelt jedoch im weiteren Verlauf Symptome und Komplikationen (dekompensierte Leberzirrhose). Die Komplikationen resultieren in Hospitalisierung und erhöhter Letalität (3). Die Therapie der Erkrankung besteht in der Behandlung der Symptome und der frühzeitigen Verhinderung von tödlichen Komplikationen wie der Ösophagusvarizenblutung und dem hepatozellulären Karzinom. Als Ultima Ratio bleibt nur die Lebertransplantation (5).

### **1.2.1 Definition und Pathogenese**

Die Leberzirrhose ist eine chronische, irreversible Erkrankung der Leber. Diese beinhaltet eine Abnahme der Synthese- und der Entgiftungsfunktion (6). Proteine, darunter Gerinnungsfaktoren und Gallensäuren, werden nur noch verringert gebildet, es entsteht eine Malabsorption und eine verminderte Nährstoffzufuhr.

Bei der komplexen Pathogenese spielen viele Faktoren eine Rolle.

Zunächst kommt es durch Entzündungsprozesse zur Aktivierung der hepatischen Sternzellen (5) und zu einer Kapillarisierung der sinusoidalen Endothelzellen. Kupffer-Zellen destruieren die Hepatozyten und stimulieren wiederum die Sternzellen, was zu einer Dysfunktion führt. Zytokine sind letztendlich die Vermittler der wesentlichen Signalwege, welche über die hepatischen Sternzellen die Fibrogenese entscheidend beeinflussen. Es kommt zur wiederholten Apoptose, zunächst noch zur Regeneration der Hepatozyten und schlussendlich zur irreversiblen Schädigung des Leberparenchyms, der Zirrhose (4).

### **1.2.2 Epidemiologie und Diagnostik**

Die Inzidenz der Leberzirrhose ist abhängig vom gewählten Patientenkollektiv.

Die Prävalenz der Leberzirrhose lag 2017 bei circa 122,6 Millionen Patienten/-innen weltweit. Dabei konnte ein rasanter Anstieg im Vergleich zu 1990 festgestellt werden. Männliche Patienten sind insgesamt häufiger betroffen. Bei den weltweiten Todesfällen verursacht durch eine Leberzirrhose, handelte es sich 2019 um 1,48 Millionen. Regredient sind dabei als Ursachen die Hepatitis B- und C-Infektion, wobei die alkoholische und nicht-alkoholische Fettlebererkrankung deutlich zunehmen (7).

Ziel ist die Sekundärprävention einer bereits bestehende Fibrose, um deren Progredienz zu verhindern (8).

Zur Diagnosestellung stehen nicht-invasive und invasive Maßnahmen zur Verfügung. Den Goldstandard für die Diagnose stellt die invasive Leberbiopsie dar. Sie ist jedoch mit einem erhöhtem Eingriffsrisiko verbunden, sodass zunächst die nicht-invasiven Maßnahmen bevorzugt eingesetzt werden. Die einfachste und kostengünstigste Methode zur Stellung der Verdachtsdiagnose ist die körperliche Untersuchung. Hier sind bei Vorhandensein einer Leberzirrhose bereits typische Veränderungen wie eine verhärtete Leber und/oder eine vergrößerte Milz zu tasten, Ikterus und auffällige Gefäßzeichnungen zu detektieren, oder zum Beispiel ein Palmarerhythmen oder bereits Aszites zu sehen (9). Zur Untermauerung der Verdachtsdiagnose dienen dann in Kombination zur körperlichen Untersuchung die Veränderungen von Laborparametern

und die nicht-invasive Messung der Leberelastizität (10). Die veränderten Laborparameter können zum Beispiel Hinweise auf Zytolyse, Synthesestörung und den Hypersplenismus geben. So können Cholestase- und Gerinnungsparameter (INR) oder die Thrombozytenzahl und das Albumin verändert sein. Zur nicht-invasiven Messung der Lebersteifigkeit und zur Manifestation der Diagnose dient dann die Elastographie. Hier wird die Lebersteifigkeit mittels Ultraschall verifiziert (9).

Eine kontrastmittelunterstützte Untersuchung mittels Magnetresonanztomographie kann zur differenzierteren Beurteilung der Zirrhose dienen. Sie kann über eine Beurteilung der Gallengänge und der Gefäßsituation der Leber umfassende Informationen liefern (11). Und auch die Computertomographie kann im Verlauf zur weiteren Diagnostik des Leberparenchyms und der Gefäßsituation herangezogen werden (9).

Am Ende ist es die Zusammenschau der Befunde, welche die Diagnose einer Leberzirrhose ermöglicht (12).

### **1.2.3 Komplikationen und ihre Therapieoption**

Prognostisch entscheidend für die Leberzirrhose sind deren Komplikationen. Diese sind vielfältig und beinhalten Malnutrition, Varizenblutungen, Aszites, das hepatorenale Syndrom, die hepatische Enzephalopathie und das hepatozelluläre Karzinom. In meiner Arbeit möchte ich primär auf die Malnutrition, beziehungsweise deren Folgen auf die Körperzusammensetzung, eingehen. Denn es stellt sich die Frage, ob die Körperzusammensetzung bei Patienten/-innen mit Leberzirrhose als möglicher prognostischer Marker bei TIPS-Anlage herangezogen werden könnte. Um diese Frage zu beantworten, ist es jedoch zunächst wichtig, die für diese Arbeit relevanten Komplikationen der Leberzirrhose und ihre Therapieoption, den TIPS, zu beleuchten.

Dazu noch einmal ein kurzer Rückblick zur komplexen Pathogenese:

Die portale Hypertension, Hauptkomplikation der Leberzirrhose, entsteht durch Erhöhung des Widerstands des portalen Blutflusses in die Leber und induziert damit die Entstehung von Kollateralgefäßen und arterieller Vasodilatation, welche wiederum in einem erhöhten Blutrückfluss in den portalen Kreislauf resultieren. Es folgen Komplikationen wie Ösophagusvarizen und Aszites (13). Der Aszites spricht bei einigen Patienten/-innen im Verlauf auf die medikamentöse diuretische Therapie nicht mehr adäquat an. Es kommt zu einer Nierenfunktionsstörung und rezidivierende Aszitespunktionen werden notwendig. Als Therapieoption kann dann die TIPS-Anlage eingesetzt werden (14). Durch die TIPS-Anlage kann bei einer weiteren Komplikation, der Ösophagusvarizenblutung, eine Reduktion des Behandlungsversagens und eine geringere Letalität herbeigeführt werden (15). Diese Komplikationen sind die zwei

Hauptindikationen für eine TIPS-Anlage (16). Besteht nun eine der oben genannten Komplikationen (therapierefraktärer Aszites und/oder Ösophagusvarizenblutung), und es erfolgt eine TIPS-Anlage, stellt sich die Frage, ob die Körperzusammensetzung als prognostischer Marker dienen könnte. Wenn die Körperzusammensetzung als prognostischer Marker dient und diese durch eine Malnutrition beeinflusst wird, so ist es jedoch wichtig, zunächst die Malnutrition noch einmal näher zu betrachten.

#### **1.2.4 Malnutrition**

Die Malnutrition ist eine schwerwiegende Komplikation der Leberzirrhose. Sie wird mit einem schlechteren Outcome verbunden und ist, obwohl so viele Patienten/-innen von ihr betroffen sind, je nach Untersuchung bis zu 92%, häufig ein unterdiagnostiziertes Problem (17).

Sie entsteht durch die Komponenten einer verminderten Nahrungs- und damit Nährstoffaufnahme der Patienten/-innen und einer gestörten Nährstoffverwertung. Zunächst spielen die Zytokine hier eine Rolle. Ihre Aktivierung führt zu einem verringerten Appetit und trägt zu einem Hypermetabolismus bei (18). Die geringere Nahrungsaufnahme ist zum einen bedingt durch Appetitlosigkeit und zum anderem, bei bereits bestehendem Aszites, bedingt durch ein vorschnell einsetzendes Sättigungsgefühl. Dadurch liegt insgesamt eine verminderte Protein- und Energiezufuhr vor (17). Das Problem der Nährstoffverwertungsstörung setzt sich aus mehreren Komponenten zusammen:

Die Nährstoffverwertungsstörung entsteht zum einen durch die portale Hypertension. Durch die Veränderung der Drücke werden Nährstoffe, ohne in der Leber verwertet zu werden, an ihr vorbeigeleitet. Überdies besteht eine bakterielle Überbesiedlung des Darms. Es besteht eine Dysbiose durch ein verändertes Mikrobiom im Darm, welches zu der bakteriellen Überbesiedlung führt (17). Hierdurch kommt es zur Atrophie der Schleimhaut und Zotten, die zu einer weiteren Verwertungsstörung der aufgenommenen Nahrung führt (19). Auch kann die bakterielle Überbesiedlung zu rezidivierenden Diarrhoen führen (18). Bei einer durch eine cholestatische Grunderkrankung hervorgerufenen Leberzirrhose kommt es zu einer verminderten Produktion von Gallensäuren und es entsteht eine Malabsorption von Fetten und den fettlöslichen Vitaminen A, D, E und K. Durch die gestörte Funktion können weniger Proteine durch die Leber synthetisiert werden. Von besonderer Bedeutung ist dabei das Albumin. Da Albumin in der Leber synthetisiert wird, besteht bei Erkrankungen der Leber auch eine verringerte Syntheserate von Albumin. Sie korreliert mit dem Schweregrad einer

Leberzirrhose (20). Eine der vielen Funktionen des Albumins ist die Aufrechterhaltung des onkotischen Drucks (21).

Zum anderen ist der Kohlenhydratstoffwechsel Ursache der Nährstoffverwertungsstörung. Der Kohlenhydratstoffwechsel ist durch eine intrazelluläre Störung der Hepatozyten und eine Insulinresistenz gestört. Es kommt zu einer Abnahme des Glykogenspiegels in der Leber und in der Muskulatur (22). Patienten/-innen mit Leberzirrhose weisen deshalb eine beschleunigte Gluconeogenese auf. Ihr chronisch kataboler Stoffwechsel führt bei bereits geringer Fastenzeit (zum Beispiel über Nacht) zu einer beschleunigten Fettsäureoxidation und einem wiederum beschleunigten Muskel- sowie Leberglykogenabbau (23). So werden bereits nach kurzer Fastenzeit durch die Gluconeogenese Aminosäuren aus der Skelettmuskulatur zur Glukosebereitstellung mobilisiert (19). Dabei werden die verzweigtkettigen Aminosäuren vermindert und die aromatischen Aminosäuren vermehrt, beziehungsweise im Ungleichgewicht, synthetisiert (24). Der erhöhte Verbrauch von Aminosäuren führt am Ende zu einem Proteinabbau in der Muskulatur und damit zum Muskelschwund (24). Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die Malnutrition eine große Rolle als Komplikation bei Patienten/-innen mit Leberzirrhose spielt. Durch sie kommt es zu einem signifikanten Verlust an fettfreier Masse und zu einer Sarkopenie (25).

### **1.2.5 Stadieneinteilung**

Die Leberzirrhose kann in verschiedene Stadien eingeteilt werden. Eine etablierte Methode stellt das Child-Pugh-Scoring-System dar. Es wurde 1964 von Child und Turcotte ausgearbeitet, um bei Patienten/-innen mit Leberzirrhose anhand weniger Kriterien die Sterblichkeit zu prognostizieren. Zunächst wurden in das System Serumbilirubin, Serumalbumin, Aszites, neurologische Auffälligkeiten und der Ernährungszustand mit einbezogen und letzterer im Verlauf durch die Prothrombinzeit ersetzt (26). Dabei sei angemerkt, dass bereits zu diesem Zeitpunkt der Ernährungszustand als wichtiger Parameter bei Patienten/-innen mit Leberzirrhose detektiert wurde. Inwieweit die resultierende Malnutrition beziehungsweise ihr Repräsentant, die Körperzusammensetzung, eine entscheidende Rolle spielt, wird nun in dieser Arbeit anhand von Patienten/-innen mit TIPS-Anlage untersucht.

Als eine weitere etablierte Methode zur Stadieneinteilung und als Mortalitätsprädiktor gilt der MELD-Score (Model for End-Stage Liver Disease). Er wurde zunächst entwickelt, um die Überlebenswahrscheinlichkeit nach einer elektiven TIPS-Anlage vorhersagen zu können. Er sollte eine bessere Objektivierung gewährleisten, indem er subjektive Faktoren wie hepatische Enzephalopathie oder die Aszitesmenge nicht mit einbezieht

und eine Überlebenswahrscheinlichkeit hingegen prognostiziert (27). Im weiteren Verlauf wurde er modifiziert, um die Dringlichkeit einer Lebertransplantation einzuschätzen und durch eine Organzuteilung für eine verringerte Sterblichkeit während der Wartezeit zu sorgen. Es fließen neben Serumbilirubin, Serumkreatinin und INR noch die Ätiologie der Lebererkrankung mit ein (28). Erweitert wurde der MELD-Score durch den MELD-Na-Score. Er beinhaltet zudem die Natriumkonzentration im Blut. Denn die Hyponatriämie kann nachweislich bei Patienten/-innen mit Leberzirrhose einen entscheidenden Faktor bei der Vorhersage der Sterblichkeit darstellen (29).

## **1.3 TIPS**

### **1.3.1 Interventionelles Verfahren**

Der transjuguläre intrahepatische portosystemische Shunt (TIPS) ist eine mögliche Therapieoption für die bereits oben genannten Komplikationen bei der Leberzirrhose. Was genau der TIPS eigentlich ist, warum und wie er eingesetzt wird, möchte ich kurz erläutern.

Hauptindikationen für die TIPS-Anlage sind rezidivierender, nicht medikamentös behandelbarer Aszites und Ösophagusvarizenblutungen, diese werden in einem separaten Kapitel noch einmal ausführlich behandelt.

Die Intervention besteht aus der kathetergestützten Implantation eines Stents zwischen einer der drei Lebervenen (Venae hepaticae) und der Pfortader (Vena porta) (Abb. 1). Er dient der Reduktion der portalen Hypertension und der dadurch entstehenden Komplikationen (17).

Die TIPS-Anlage ist eine mögliche Therapieoption zur Behandlung der durch die Leberzirrhose entstehenden Symptome. Alternativ zur TIPS-Anlage kann bei rezidivierendem und nicht medikamentös behandelbarem Aszites zukünftig möglicherweise eine automatische Aszitespumpe als Therapieoption in Betracht gezogen werden. Letztendlich sollten diese Patienten/-innen jedoch eine Lebertransplantation erhalten (14). Nachgewiesenermaßen kann die TIPS-Anlage im Vergleich zu rezidivierenden Aszitespunktionen und der Albuminsubstitution das transplantatfreie Überleben der Patienten/-innen verlängern (31). So kann die Wartezeit auf ein mögliches Transplantat länger überbrückt werden.

Bei Patienten/-innen mit dem Symptom der Ösophagusvarizenblutung kann diese zwar auch endoskopisch und in Kombination mit einer medikamentösen Therapie behandelt werden. Ist die Blutung jedoch nicht stillbar, so ist eine TIPS-Anlage indiziert (32). Auch

hier konnte belegt werden, dass die TIPS-Anlage bei der Ösophagusvarizenblutung die Verlängerung der Überlebenszeit bis zur Transplantation verbessert (33).

Vor allem in der Vergangenheit gab es zunächst chirurgische und invasivere Verfahren zur Behandlung der Komplikationen, die sich aus der portalen Hypertension ergeben. Operativ ist die portokavale End-zu-Seit-Anastomose, der mesokavale Interpositionsshunt oder eine Shuntbildung durch eine splenorenale Anastomose bei einer Blutung möglich (34). Die operative Therapie der portalen Hypertension hat jedoch in den letzten hundert Jahren immer mehr an Bedeutung verloren (35). Währenddessen kam es zu der Entwicklung einer weniger invasiveren Maßnahme, der TIPS-Anlage.

Die Idee einer TIPS-Anlage entstand ursprünglich durch einen versehentlichen Zugang zu Ästen der Pfortader bei einer transjugulären Cholangiographie 1960. Im weiteren Verlauf testete man die Idee an Leichen und nach Etablierung der Ballonangioplastie wurde in den frühen 1980er Jahren der erste TIPS erzeugt (36). Durch die Entwicklung von postinterventionellen Shuntthrombosen dauerte es weitere zehn Jahre bis die TIPS-Anlage etabliert werden konnte. Die TIPS-Anlage erfordert spezielle Fähigkeiten eines erfahrenen Interventionalisten, in Kombination mit Sonographie, konventioneller Röntgendiagnostik und Interventionsmaterial (36).

Die TIPS-Stents wurden in den letzten 20 Jahren einer stetigen Weiterentwicklung unterzogen. Zunächst gab es 2001 den selbstexpandierenden, gecoverten *Viatorr® Stent* (8-10mm), dieser wurde abgelöst von dem seit 2016 existierenden *controlled Expansion® Stent*, welcher nachträglich erweitert werden kann auf 8,0 mm, 9,0 mm und 10,0 mm (37).

Grundsätzlich sollte bei jedem Patienten/-in mit TIPS gleichzeitig an die Lebertransplantation als schnelle therapeutische Alternative gedacht werden (38).

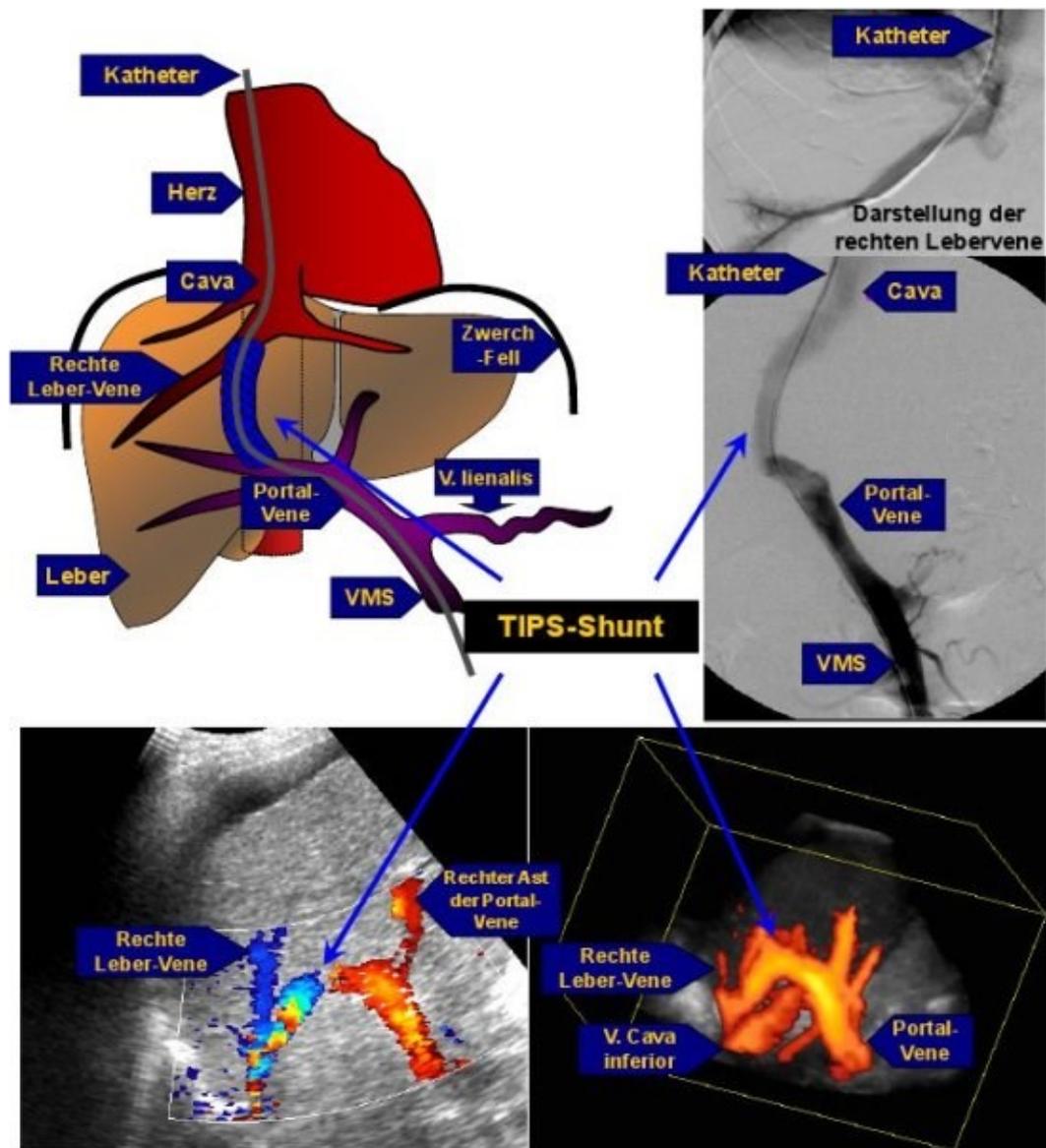


Abbildung 1: **Transjugulärer intrahepatischer Porto-systemischer Shunt**, Uniklinik Düsseldorf, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie, Prof. Dr. J. G. Bode, Prof. Dr. G. Antoch, <https://uniklinik-duesseldorf.de/patienten-besucher/klinikeninstitutezentren/klinik-fuer-gastroenterologie-hepatologie-und-infektiologie/klinik/fuer-patienten/diagnostische-und-therapeutische-verfahren/tips> (39). Abgerufen am 07.06.2022. Mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. G. Antoch.

### 1.3.2 Indikationen und Kontraindikationen

Vor der geplanten Intervention sind die korrekte Indikationsstellung und die präinterventionelle Diagnostik wesentlich entscheidend für den Erfolg des TIPS.

Eine der zwei bereits genannten Hauptindikationen für eine TIPS-Anlage ist die Ösophagusvarizenblutung (16). Dabei gibt es einmal die Indikation des frühen TIPS-Einsatz bei Patienten/-innen mit akuter Varizenblutung und potentiell endoskopischem Behandlungsversagen, welche nachweislich mit einer verringerten Letalität einhergeht (15). Der frühe TIPS-Einsatz (Engl.: Early TIPS) beschreibt dabei die

Stent Implantation innerhalb von 72 Stunden nach stationärer Aufnahme bei akuter Varizenblutung. Hierbei konnte zusätzlich zur verringerten Sterblichkeit jedoch noch eine Reduktion des Behandlungsverfahrens nachgewiesen werden (15). Weiterhin kann die TIPS-Anlage zur Sekundärprävention einer Ösophagusvarizenblutung dienen (40). Nachgewiesenermaßen gilt das Gleiche für die Magenvarizenblutung. Auch hier ist der TIPS als akut- und sekundärprophylaktische Maßnahme indiziert und führt zu einer geringeren Sterblichkeit (41). Überdies kann bei portal hypertensiver Gastropathie und Blutungen aus ektopen Varizen eine TIPS-Anlage als Therapieoption erwogen werden (42).

Die zweite Hauptindikation ist der therapierefraktäre Aszites (16). Außerdem kann die TIPS-Anlage bei mesenterialer Ischämie, bei Pfortaderthrombose und bei akutem Leberversagen zur Therapie eingesetzt werden (40) sowie bei dem Budd-Chiari-Syndrom, einem rezidivierenden Hydrothorax und dem hepatopulmonalen und hepatorenalem Syndrom. Seltener wird er als Prophylaxe bei Chylothorax und chylösem Aszites implantiert (42).

Trotz vorliegender Indikationen sollte vor TIPS-Anlage geprüft werden, ob es Kontraindikationen bei den Patienten/-innen gibt. Aus diesem Grund steht präinterventionell die sonographische Beurteilung der Leber und Lebervenen als zwingende Voraussetzung zur erfolgreichen interventionellen Punktion im Vordergrund (43). Überdies sollten eine Echokardiographie und die laborchemische Diagnostik von BNP- und NT-proBNP-Spiegeln im Vorfeld durchgeführt werden (44). Dies ist wichtig, da es nach TIPS-Anlage zu einer Flussumkehr im Blutkreislauf und dadurch Steigerung des Herzzeitvolumens und des Drucks im rechten Herzen kommt. Deshalb sollte im Voraus sichergestellt werden, dass bei den betroffenen Patienten/-innen keine pulmonale Hypertonie und/oder schwerwiegende diastolische und systolische Dysfunktion vorliegen. Diese wurden bereits mit einem schlechteren Ergebnis nach TIPS-Anlage in Verbindung gebracht (45).

Außerdem sollte die laborchemische Gerinnungsdiagnostik sowie der aktuelle Bilirubinwert vorliegen. So können Patienten/-innen, bei denen trotz vorliegender Indikation zur TIPS-Anlage Kontraindikationen bestehen, detektiert werden. Bei den Kontraindikationen für eine TIPS-Anlage muss unterschieden werden zwischen absoluten und relativen Kontraindikationen.

Nach aktueller Datenlage 2018 hat die American Association for the Study of Liver Diseases folgende absolute Kontraindikationen festgelegt: Das Vorliegen einer Rechtsherzinsuffizienz und/oder einer schweren pulmonalen Hypertonie, einer akuten systemischen Entzündung oder Sepsis oder einer nicht behandelten Gallangangsobstruktion, und im Punktionsweg liegende Leberzysten (42). Weiterhin

wurden relative Kontraindikationen festgelegt. Diese beinhalten das Vorhandensein eines hepatozellulären Karzinoms, den Verschluss aller Lebervenen, eine diagnostizierte Pfortaderthrombose oder Veränderungen der Gerinnung bei einem INR über 5 und/oder einer schweren Thrombozytopenie (42).

Des Weiteren sollte vor TIPS-Anlage ein aktueller MELD- und Child-Pugh-Score erhoben werden. Denn ab einem MELD-Score von  $> 15$  und einem Child-Pugh-Score ab  $> 11$  liegen relative Kontraindikationen vor (42).

Anhand der oben genannten Kontraindikationen kann festgehalten werden, welche Umstände als negative Prädiktoren für die Letalität nach TIPS-Anlage und deshalb als Kontraindikationen gelten. In dieser Arbeit wurde untersucht, ob die Körperzusammensetzung als Prädiktor für die kurzfristige Letalität bei Patienten/-innen mit TIPS-Anlage herangezogen werden kann.

#### **1.4 Körperzusammensetzung**

Die Aussagekraft des Body Mass Index (BMI) als vereinfachtes Maß für die Einordnung des Körpergewichts wird insbesondere bei Patienten/-innen mit Leberzirrhose kontrovers diskutiert. Campillo et al. berichteten über den BMI als zuverlässiges Maß zur Darstellung von Mangelernährung bei Patienten/-innen mit Leberzirrhose, auch Ödeme und Aszites würden die Qualität der Diagnostik nicht beeinträchtigen (46). Wohingegen eine Studie von 2015 besagt, dass bei Patienten/-innen mit Leberzirrhose die Erhebung des Body-Mass-Index ungenaue Ergebnisse im Hinblick auf den Ernährungszustand liefere (47).

Waters et al. stellten ebenfalls fest, dass es bei Patienten/-innen durch einen Verlust an Körpergröße, fettfreier Masse und der Zunahme von reiner Fettmasse im Alter zu einer Überschätzung der Fettleibigkeit kommt. Außerdem würden Unterschiede zwischen Geschlechtern und Ethnien beim Body-Mass-Index nicht ausreichend mit einbezogen werden (48). Gerade bei den Veränderungen im Körperwassergehalt kommen hier Messmethoden an ihre Grenzen (49). Therapierefraktärer Aszites ist eine der Hauptkomplikationen der portalen Hypertension und erschwert zu dem die Messung des Körperwassergehalts (13).

Für eine genaue Aufschlüsselung der einzelnen Komponenten des Körpers, insbesondere bei Patienten/-innen mit Leberzirrhose, sollte eine Analyse der Körperzusammensetzung erfolgen, um zu einer Aussage über den Ernährungszustand zu gelangen.

Denn wie bereits in den oberen Abschnitten erwähnt, sind bis zu 92% der Patienten/-innen mit Leberzirrhose von einer Mangelernährung betroffen. Sie wird als schwerwiegende Komplikation mit einem schlechten Outcome bezeichnet (17).

Da in der vorliegenden Arbeit untersucht wird, inwieweit die Körperzusammensetzung als prädiktiver Wert für Patienten/-innen mit TIPS-Anlage genutzt werden kann, hier vorab eine Erläuterung der Körperzusammensetzung.

Es existieren verschiedene Modelle zur Beschreibung der Körperzusammensetzung, denen eine Unterteilung in unterschiedliche Kompartimente zugrunde liegt (50):

1. Zwei Kompartimente: Körperfett, fettfreie Masse
2. Drei Kompartimente: Körperzellmasse, extrazelluläre Masse, Fett
3. Vier Kompartimente: Knochen, Muskel, Weichteilgewebe, Fett
4. Vier Kompartimente: Mineralien, Proteine, Wasser, Fett.

Die Zusammensetzung des Körpers verändert sich mit unterschiedlichen Erkrankungen wie beispielsweise Arthritis, Arthrose oder Diabetes und malignen Erkrankungen. Veränderungen der Körperzusammensetzung entstehen durch ein verschobenes Verhältnis von Nährstoffbedarf und Nährstoffaufnahme.

Durch verschiedene Methoden ist es möglich, die Körperzusammensetzung zu bestimmen und zu beobachten. Dadurch können Wirksamkeiten von Therapien und/oder Ernährungsmaßnahmen kontrolliert und gegebenenfalls angepasst werden. Ein wesentlicher Aspekt ist, dass es durch eine Veränderung der Körperzusammensetzung zum Verlust von Muskelmasse und -funktion und damit zur Sarkopenie kommen kann. Die Methoden zum Monitoring der Körperzusammensetzung sind vielfältig (51). Aktuell dienen zur Diagnostik der Körperzusammensetzung primär die bioelektrische Impedanzanalyse, die duale Röntgenabsorptiometrie, und die Magnetresonanz- und Computertomographie (52). Bei der bioelektrischen Impedanzanalyse wird die fettfreie Masse und das Gesamtkörperwasser bestimmt. Dieses Verfahren ist jedoch nur bei Patienten/-innen ohne Flüssigkeitsveränderungen oder Elektrolytverschiebungen geeignet (49). Die duale Röntgenabsorptiometrie dient vor allem der Beurteilung des Osteoporoserisikos und misst normalerweise den Knochenmineralgehalt. Sie wird mittlerweile vermehrt zur Messung der Körperzusammensetzung und hier insbesondere zur Messung des Fettes und der fettfreien Masse eingesetzt. Ihre Genauigkeit variiert stark, je nach untersuchter Region, und kann deshalb aktuell noch nicht als gängiger Standard zur Beurteilung der Körperzusammensetzung herangezogen werden (53).

Geht es also um die Diagnostik der Körperzusammensetzung und insbesondere um die Fragestellung einer vorliegenden Sarkopenie, gelten insbesondere die Computertomographie, aber auch die Magnetresonanztomographie als geeignet, um Muskelmasse und Fettinfiltration zu beurteilen (54).

Da es bei meiner Arbeit darum geht, den prädiktiven Wert der Körperzusammensetzung bei Patienten/-innen mit TIPS-Anlage zu untersuchen, habe ich folgende Parameter herangezogen: Skeletal Muscle Index (SMI) und Psoas Muscle Index (PMI) zur Darstellung der Sarkopenie, inter- und intramuskuläres Fettgewebe für die Myosteatose, viszerales und subkutanes Fett für die Fettfläche und den Mittelwert der Knochendichte zur Evaluation der Osteopenie. Wie oben genannte Parameter erhoben und berechnet werden, wird in den folgenden Abschnitten weiter erläutert.

### **1.4.1 Sarkopenie**

Die Sarkopenie ist die Beschreibung eines Prozesses, der durch einen progredienten Verlust von Skelettmuskelmasse und Skelettmuskelkraft mit einer begleitenden fortschreitenden körperlichen Einschränkung der Mobilität verbunden ist. Sie beinhaltet die Parameter Muskelmasse und Muskelfunktion (55).

Die Sarkopenie resultiert zumeist aus Mangelernährung älterer oder chronisch kranker Patienten/-innen und führt schlussendlich zu einer erhöhten Mortalität und Morbidität (56).

Die Mangelernährung ist Ursache der Sarkopenie. Hier spielen eine geringe Energiezufuhr, insbesondere die Proteinzufuhr, die zu einem Abbau von Muskelmasse führt, eine Rolle. Aber auch Fettleibigkeit und damit Zunahme der Fettmasse führen zu körperlicher Inaktivität und damit zum Verlust an Muskelmasse. Eine verminderte körperliche Betätigung mit zunehmendem Alter führt ebenso zu einer Einschränkung der Funktionalität und damit zum Verlust von Skelettmuskelmasse und folglich zur Sarkopenie (57).

Durch einen progredienten Verlust von Muskelkraft verringert sich auch die Selbstständigkeit der betroffenen Patienten/-innen und damit auch deren Autonomie. Durch den Verlust von Selbstständigkeit entsteht ein Zustand von Gebrechlichkeit. Auf Grund des steigenden Alters der Weltbevölkerung steigt damit auch die Prävalenz von Sarkopenie und Gebrechlichkeit (57).

Mit dem Zweck, Patienten/-innen mit einer Sarkopenie zu identifizieren, wurde 2010 eine allgemeingültige Definition veröffentlicht. Sie definiert die Muskelkraft als ein Hauptaugenmerk, inkludiert aber ebenso Quantität und Qualität sowie Funktionalität der vorhandenen Muskelmasse (58).

Die Objektivierbarkeit des Schweregrades der Sarkopenie stellt klinisch eine große Herausforderung dar. Denn sie ist ein Zustand, welcher sich aus verschiedenen Faktoren zusammensetzt. Auf Grund der Vielzahl an Elementen, die mit in die Diagnostik einbezogen werden, erfolgt die Diagnosestellung anhand von red Flags. In ihre Beurteilbarkeit gehen eine erhebliche Menge an Bestandteilen mit ein, sodass Geräte, Kosten und Fachwissen den Rahmen der Diagnostik sprengen würden. Deshalb wird anhand eines Fragebogens (SARC-F) ein grobes Screening der Parameter Kraft, Treppensteigen, Sturzereignisse, Hilfsmittel beim Gehen und das Aufstehen vom Stuhl beurteilt und mit einer entsprechenden Punktzahl bewertet. Mehr als vier Punkte zeichnen dabei das Vorhandensein einer Sarkopenie ab (52).

In der bildgebenden Diagnostik kann das Ausmaß der Sarkopenie objektiv berechnet werden. Dazu gilt es, die Muskelmasse als Bestandteil der Körperzusammensetzung zu sehen. Sie gibt einen Hinweis auf das Ausmaß einer potentiell vorhandenen Sarkopenie. Zur Berechnung der Sarkopenie muss man zunächst weitere Begriffe verinnerlichen. Die sogenannte appendikuläre Skelettmuskelmasse (ASM) (48).

Sie ist die fettfreie Masse der oberen und unteren Extremität und ist ein Bestandteil einer Methode zur Berechnung des SMI, welcher am Ende Auskunft über das Ausmaß der Sarkopenie gibt. Die Berechnung erfolgt, indem die ASM durch die Körpergröße zum Quadrat geteilt wird. Das Ergebnis dessen ist der SMI. In der vorliegenden Arbeit habe ich mir zu Nutze gemacht, dass in der Computertomographie die lumbale Skelettmuskelfläche stark mit der Gesamtmuskelmasse des Körpers korreliert (59).

Die Messung mittels Computertomographie gilt heutzutage sogar als Goldstandard für die Bewertung der Gesamtmuskelmasse des Körpers (60).

Zur Objektivierung des SMI und damit Einschätzung des Grades der Sarkopenie wurde eine Standarddefinition geschaffen. Ein niedriger SMI ist, wie bei der heute gängigen Berechnung der Osteoporose, als weniger als zwei Standardabweichungen vom Mittelwert der Referenzpopulation definiert. Die sich daraus ergebenden Grenzwerte zur Definition von Sarkopenie sind weniger als 7,26 kg/m<sup>2</sup> für Männer und weniger als 5,45 kg/m<sup>2</sup> für Frauen (48).

Um am Ende meiner Arbeit eine Aussage über die Sarkopenie im Besonderen, beziehungsweise die Körperzusammensetzung als prädiktiven Wert für meine Patienten/-innen mit TIPS-Anlage machen zu können, musste deshalb zunächst der SMI festgestellt werden. Da bereits gezeigt werden konnte, dass die Sarkopenie zum Beispiel bei Tumorpatienten/-innen mit einer erhöhten Letalität einhergeht, die Lebensqualität mindert, assoziiert ist mit einem höheren Hospitalisierungsrisiko, höheren Kosten (61) und längerer postoperativer Liegedauer (62), hielt ich es für wichtig, der Frage

nachzugehen, inwieweit die Sarkopenie bei Patienten/-innen mit TIPS-Anlage einen Einfluss hat.

### **1.4.2 Myosteatoze**

Die Myosteatoze beschreibt einen erhöhten Anteil des inter- und intrazellulären Fettgewebes an der Skelettmuskulatur (63). Sie ist neben der Sarkopenie, ein wichtiger Parameter zur Beurteilung der Muskelfunktion/-masse und -kraft, da sie mit der Entwicklung von Fettgewebe in der Skelettmuskulatur einhergeht und dadurch die Muskulatur verändert (64). Sie beschreibt, im Gegensatz zur Sarkopenie, strukturelle Veränderungen, die durch inter- und intramuskuläre Fettansammlungen in der Muskulatur die Qualität des Muskels beeinflussen (65).

Hier wurde das Ausmaß der Myosteatoze, ebenso wie das Ausmaß der Sarkopenie, mittels Messungen anhand von Computertomographien festgehalten. Zur genaueren Differenzierung des inter- und intramuskulären Fettgewebes dient die Strahlungsabschwächung, welche in Hounsfield-Einheiten gemessen wird. Mit der Erhebung der gesamten Muskel-Strahlungsdämpfung (engl.: Mean Muscle Radiation Attenuation) auf Höhe von LWK 3, die in meiner Arbeit mittels Musculus Psoas und gesamter paravertebraler Muskulatur in Hounsfield-Einheiten repräsentiert wird, kann eine Aussage über das Ausmaß der Myosteatoze getroffen werden (66).

Bei gesunden Patienten/-innen ohne vorliegende Myosteatoze und damit einer normalen Muskel-Strahlungsdämpfung (engl.: normal Attenuation Radiation) liegt die Hounsfield-Einheit zwischen +30 bis zu +150 HU. Bei Patienten/-innen mit hohem Gehalt an intra- und intermuskulärem Fettgewebe besteht eine geringe Muskel-Strahlungsdämpfung (engl.: low Attenuation Radiation), da das intra- und intermuskuläre Fett alleine mit einer Dichte von -190 bis -30 HU dargestellt wird. Die Muskelqualität sinkt also mit zunehmendem Anteil an Fett und der Muskel degeneriert (67).

Es wurde bereits nachgewiesen, dass ein Zusammenhang zwischen der Myosteatoze und dem Alterungs- und Krankheitsprozess besteht. Es konnte gezeigt werden, dass die Myosteatoze der paravertebralen Muskulatur einen Einfluss auf das Überleben hat (63). Überdies konnte nachgewiesen werden, dass das Mortalitätsrisiko bei Patienten/-innen mit Ösophaguskarzinom, Cholangio- und Pankreaskarzinom bei vorliegender Myosteatoze erhöht war (64). Außerdem konnte gezeigt werden, dass der Anteil des Fettes an der Skelettmuskulatur zum Beispiel mit einem hohen Risiko für Komplikationen und Langzeitüberleben bei der operativen Therapie von Ösophagus- und Magenkarzinomen einherging (68). Deshalb wird in meiner Arbeit die Myosteatoze als möglicher prädiktiver Wert bei Patienten/-innen mit TIPS-Anlage untersucht. Denn wenn

die Myosteatose mit diversen oben genannten Krankheiten in Zusammenhang steht, wäre doch zu erwarten, dass sie auch eine Rolle bei Patienten/-innen mit TIPS-Anlage spielt.

### **1.4.3 Osteopenie**

Ein Verlust von Knochenmasse wird als Osteopenie, und bei Fortschreiten als Osteoporose bezeichnet. Der Unterschied liegt in der objektivierbaren Knochenmineraldichte (BMD). Eine Aggravation von Osteopenie und Osteoporose führen zu einer erhöhten Wahrscheinlichkeit von Frakturen. Durch ein adäquates Monitoring gilt es, das Voranschreiten der Osteopenie zur Osteoporose und damit Frakturen zu verhindern (69).

Durch die Weltgesundheitsorganisation (WHO) wurde die Osteopenie definiert nach BMD-Messung an Hüfte, Unterarm und Wirbelsäule. Sie besteht bei einer BMD zwischen 1,0 und 2,5 SD und die Osteoporose bei einem T-Score von -2,5 und niedriger (69).

Knochen- und Muskelmasse korrelieren miteinander. Die Knochenmasse stellt den zweitgrößten Anteil der Komponenten des Körpers neben der Skelettmuskelmasse dar. Es konnte gezeigt werden, dass bei der Regulation der Skelettmuskelmasse ähnliche Mechanismen wie bei Knochenverlust und Osteoporose ablaufen (70).

## 1.5 Ziele der Arbeit

Die TIPS-Anlage gilt als etabliertes Verfahren zur Senkung der portalen Hypertension bei Patienten/-innen mit konservativ nicht beherrschbaren Komplikationen einer sich im Endstadium befindlichen Lebererkrankung. Während die Ursachen von NASH über alkoholtoxische Zirrhose bis hin zu cholestatischen Grunderkrankungen der Leber verschiedenartig sind, gilt es, die Zeit bis zur Transplantation eines Spenderorgans zu überbrücken, die andernfalls letal verläuft. Während es sich dabei um einen komplexen interventionellen Eingriff handelt, konnten bisherige Studien insgesamt einen Überlebensvorteil durch die TIPS-Anlage belegen. Bisher wurde jedoch nur unzureichend untersucht, inwiefern die präinterventionelle Körperzusammensetzung, dabei geht es insbesondere um pathologische Veränderungen wie Sarkopenie, Myosteatose, Fettfläche und Osteopenie, Einfluss auf den Therapieerfolg der Anlage eines TIPS hat. Dabei ging es nicht nur um die Frage, ob oben genannte Pathologien als Prädiktoren für die kurzfristige Letalität nach Shuntanlage gelten können, sondern darüber hinaus darum, ob sie geeignete Parameter sind, um vorherzusagen, wie sich Komplikationen, die mit dem Krankheitsbild verbunden sein können, abhängig von der präinterventionellen Körperzusammensetzung, entwickeln. Dazu zählen die messbaren Ergebnisse eines Monitorings von insbesondere Aszites, Pleuraergüssen, Anzahl notwendiger Punktionen, Laborwerten, CHILD- und MELD- Scores und die CFF. Vermutlich kann die Erhebung der präinterventionellen Körperzusammensetzung als Hinweisgeber zumindest für den kurzfristigen Verlauf nach Shuntanlage und, damit einhergehend, den Erfolg der Intervention, fungieren.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Patientenkollektiv

Es handelt sich um eine retrospektive klinische Studie, bei der die Daten von insgesamt 468 Patienten/-innen erhoben wurden. Initial wurden 468 Patienten/-innen mit einer TIPS-Anlage im Zeitraum vom 09.05.2005 bis 21.07.2020 eingeschlossen. Von diesen Patienten/-innen erhielten insgesamt 158 eine Computertomographie präinterventionell. Es wurden letztendlich nur die Patienten/-innen mit einer präinterventionellen Computertomographie (CT) eingeschlossen. Ein nicht vorhandenes CT vor der TIPS-Anlage oder am Tag der TIPS-Anlage war ein Ausschlusskriterium. Deshalb wurden die Patienten/-innen, bei denen kein CT vorlag, nicht in das untersuchte Patientenkollektiv mit aufgenommen.

Das mediane Alter der Patienten/-innen lag bei 60 Jahren, der/die jüngste Patient/-in war 16 Jahre alt, der/die älteste Patient/-in war 89 Jahre alt. Bei der Analyse der Geschlechter ergaben sich 68 weibliche und 90 männliche Patienten/-innen. 43% aller Patienten/-innen waren weiblich, 57% waren männlichen Geschlechts. Bei allen Patienten/-innen erfolgte die Implantation eines TIPS bei Aszites und/oder Ösophagusvarizenblutung. Von 468 Patienten/-innen erhielten 337 eine TIPS-Anlage bei therapierefraktärem Aszites und 109 Patienten/-innen aufgrund einer Ösophagusvarizenblutung.

Ursächlich für die Leberzirrhose waren folgende Erkrankungen, unter anderem:

- Alkoholabusus (90 Patienten/-innen)
- Hepatitis B Infektion (4 Patienten/-innen)
- Hepatitis C Infektion (8 Patienten/-innen)
- Autoimmunhepatitis (4 Patienten/-innen)
- NASH (5 Patienten/-innen)
- Kryptogen (31 Patienten/-innen)
- Primär biliäre Cholangitis (4 Patienten/-innen)
- Primär sklerosierende Cholangitis (2 Patienten/-innen)
- Alpha-1-Antitrypsinmangel (2 Patienten/-innen)
- Hepatitis B und Hepatitis D Infektion (2 Patienten/-innen)
- Nutritiv toxisch (5 Patienten/-innen)
- Bilharziose (1 Patient/-in)

Alle TIPS-Anlagen erfolgten an der Universitätsklinik Düsseldorf in der Abteilung für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie. Im Vordergrund dieser Arbeit stand die Analyse der Körperzusammensetzung mittels Computertomographie. Alle 158

Patienten/-innen erhielten eine Computertomographie vor der TIPS Anlage und insgesamt 40 Patienten/-innen im späteren Verlauf erneut. Aufgrund der geringen Anzahl an Computertomographien des Patientenkollektivs nach TIPS-Anlage wurde die Körperzusammensetzung mit Hilfe dieser Computertomographien nicht erneut im Verlauf bestimmt.

## 2.2 Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgte mit Hilfe von MEDICO. MEDICO ist ein Krankenhausinformationssystem, welches durch die Universitätsklinik Düsseldorf als Software zur medizinischen, pflegerischen und administrativen Informationsverwaltung genutzt wird. Durch die Datenbereitstellung des Krankenhausinformationssystems konnten die nötigen Daten der Patient/-innen erfasst werden. Ein entsprechender Antrag vor der Ethikkommission erfolgte (Ethikvotum mit der Studiennummer 5757R) und die Einwilligung zur Nutzung der Daten wurde im Vorfeld eingeholt. Folgende Daten wurden am UKD bis zum 06.06.2022 laborchemisch bei den Patienten/-innen mit TIPS-Anlage erhoben:

Laborwerte
Natrium
Creatinin
GFR
Harnstoff
Bilirubin
Gesamteiweiß
CRP
Albumin
Leukozyten
Thrombozyten
Quick
INR
BNP

*Tabelle 1: Laborchemische Daten der Patienten/-innen mit TIPS-Anlage*

Einige der Laborwerte waren zu den entsprechenden Zeitpunkten nicht vorhanden, da die Patienten/-innen nicht zu den entsprechenden Zeiten zu Nachkontrollen erschienen sind.

Zu folgenden Zeitpunkten wurde erhoben:

<b>Erhebungszeitpunkte</b>
2 Tage vor TIPS-Anlage
2 Tage nach TIPS-Anlage
3 Monate nach TIPS-Anlage
12 Monate nach TIPS-Anlage
24 Monate nach TIPS-Anlage
36 Monate nach TIPS-Anlage
Bei letzter Vorstellung

**Tabelle 2: Zeitpunkte der Datenerhebung bei Patienten/-innen mit TIPS-Anlage**

Ein weiterer großer Anteil der erhobenen Daten bezog sich auf das Interventionsprotokoll der TIPS-Anlage.

Es wurde bei den Patienten/-innen auch festgehalten, welche Grunderkrankung zum Zeitpunkt der TIPS-Anlage bestand (siehe oben).

Weiterhin wurden die folgenden Daten aus apparativer Diagnostik, neben dem prä- und postinterventionellen CT, erhoben:

<b>Apparative Diagnostik</b>
Pleuraerguss
Anzahl Pleurapunktionen
Aszites
Anzahl Aszitespunktionen
Portalvenöser Fluss
Ösophagogastroduodenoskopie
CFF
CHILD-Score
MELD-Score
Fibroscan
TTE

**Tabelle 3: Apparative Diagnostik, welche bei den Patienten/-innen mit TIPS-Anlage durchgeführt wurde**

Bei der apparativen Diagnostik ging das Ausmaß des vorhandenen Aszites und des Pleuraergusses in die erhobenen Daten ein. Der Aszites und der Pleuraerguss wurden durch die Sonographie erfasst und in 0 für kein Aszites/Pleuraerguss, 1 für wenig Aszites/Pleuraerguss, 2 für viel Aszites/Pleuraerguss und 3 für massiv Aszites/Pleuraerguss eingeteilt. Ob eine Pleura- und Aszitespunktionsindikation vor

beziehungsweise nach TIPS-Anlage bestand, wurde mit 0=nein und 1=ja kategorisiert. In der Ösophagogastroduodenoskopie wurde der Grad der vorhandenen Ösophagusvarizen bestimmt (0=keine, 1=Ösophagusvarizen I°, 2= Ösophagusvarizen II°, 3= III°, 4= IV°, 5= Verdacht auf Ösophagusvarizen, 6= unbekannt, 7= Untersuchung abgebrochen). Weiterhin wurde die CFF anhand ihres Schweregrades in folgendem Maße eingeteilt: > 39Hz: kein Hinweis auf HE (hepatische Enzephalopathie), Grad 0, 38-39 Hz: minimale HE, 35-37 Hz: hepatische Enzephalopathie Grad 1, <35 HZ: hepatische Enzephalopathie Grad 2. Auch hier wurden nur die Ergebnisse der apparativen Diagnostik in die Daten mit einbezogen, wenn die Patienten/-innen zu ihren entsprechenden Kontrollen eine apparative Diagnostik erhalten haben beziehungsweise erschienen sind. Ob eine Lebertransplantation bereits im Vorfeld oder im Verlauf erfolgte, wurde ebenfalls festgehalten. Da viele von den Patienten/-innen des vorliegenden Patientenkollektivs eine TIPS-Anlage auf dem Boden einer Leberzirrhose bei Alkoholabusus erhielten, kam es auch auf dem Boden von Incompliance zu fehlenden Daten und ubiquitären Lücken in den Nachkontrollen.

### **2.3 Bildgebung**

Es erfolgte bei allen der 158 Patienten/-innen eine Computertomographie des Abdomens vor oder am Tag der TIPS-Anlage und außerdem eine Computertomographie bei 40 Patienten/-innen im Verlauf. Dabei wurden Computertomographien mit und ohne intravenös verabreichtes Kontrastmittel eingeschlossen. Die Computertomographien wurden durch PACS (Picture Archiving and Communication System) archiviert und die entsprechenden Bilder dann in den 3D Slicer geladen.

### **2.4 3D Slicer**

Der 3D Slicer dient zur Analyse der Körperzusammensetzung, insbesondere der Sarkopenie, Myosteatose und Fettfläche von Patienten/-innen. Mit ihm erfolgt die Verarbeitung der Daten aus den jeweiligen Computertomographien. Der 3D Slicer ist ein Programm zur Analyse von Bildern zur medizinischen Datenerhebung und wissenschaftlichen Forschung. Die Softwareplattform wurde entwickelt, um Quantifizierungen und Segmentierungen analysierter Bilder auf einem Desktop darzustellen. Die entsprechenden CT-Scans wurden zwei Tage vor TIPS-Anlage oder am Tag der TIPS-Anlage durchgeführt. Auf Höhe des dritten Lendenwirbelkörpers wurden die jeweiligen Flächen in einer Schicht der Computertomographie zur Analyse der Sarkopenie, Myosteatose und Fettfläche mit dem halbautomatischen Segmentierungswerkzeug (3D Slicer) gemessen (71).

Durch Abschwächungswerte zwischen -29 und 150 Hounsfield-Einheiten wurden die entsprechenden Muskeln quantifiziert und das Softwareprogramm (3D Slicer) berechnete dann den absoluten Wert, welcher in den SMI umgerechnet wurde. Schlussendlich erfolgte die Normierung des SMI und PMI durch die Körpergröße des/der Patienten/-in ( $\text{cm}^2/\text{m}^2$ ) (71).

Durch den 3D Slicer wurden die Messwerte für Count, Area in  $\text{mm}^2$ , Min, Max, Mean und die SD ausgerechnet. Überdies wurden diese Werte für den Muskel als reine Muskelmasse angegeben (engl.: lean) und noch einmal als nicht reine Muskelmasse (engl.: non-lean) mit enthaltenem Fett angegeben. In den hier aufgeführten Ergebnissen wurden alle Werte der nicht reinen Muskelmasse angegeben.

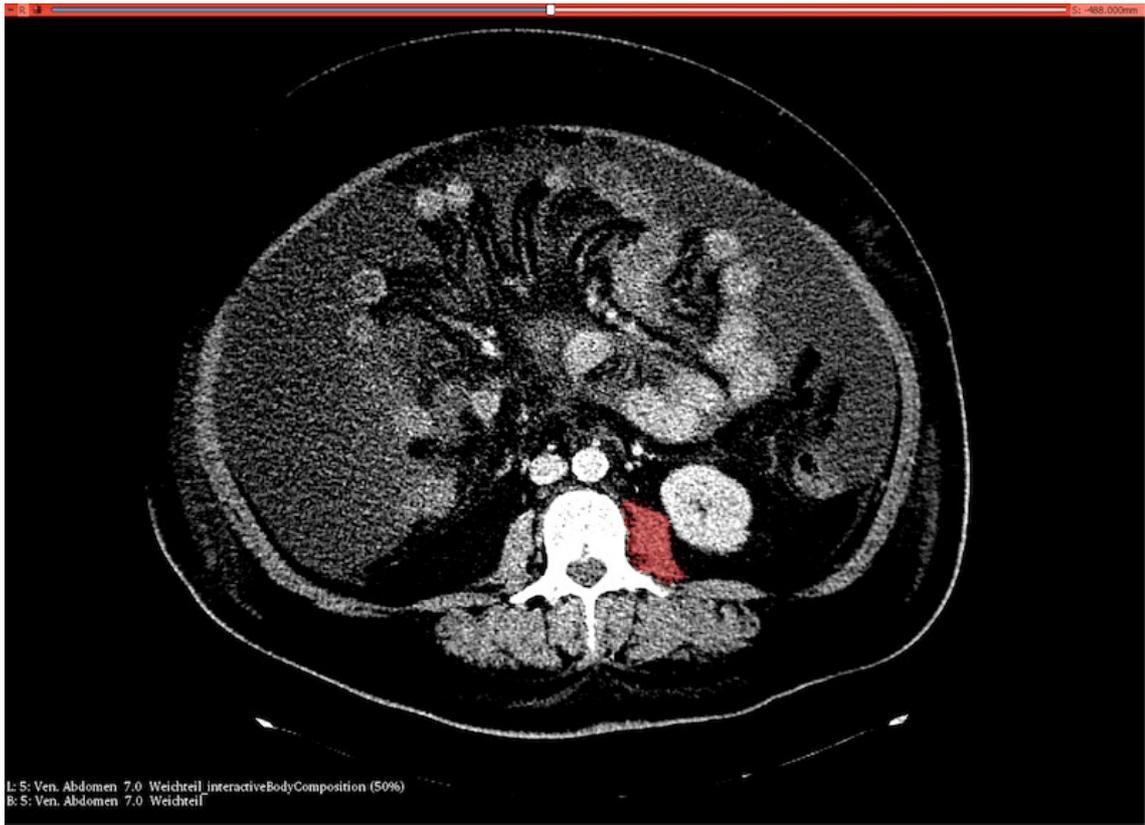
### **2.4.1 Messung Sarkopenie**

Zur Bestimmung der Sarkopenie dienten der PMI und SMI. Beide Indices sind Repräsentanten für die gesamte Muskulatur eines/-r Patienten/-in.

Für den PMI als Surrogat der Sarkopenie wurde zunächst isoliert der Musculus Psoas links auf Höhe des dritten Lendenwirbelkörpers im Querschnitt der entsprechenden Computertomographie des/r jeweiligen Patienten/-in gemessen. Denn auf der Höhe des dritten Lendenwirbelkörpers entsprechen Muskulatur und Fettgewebe am ehesten der Gesamtmasse der Muskulatur und des Fettes eines Körpers (72). Die Messung erfolgte durch Markierung des Musculus Psoas in rot (Abb.2). Durch die oben genannten Abschwächungswerte zwischen -29 und 150 Hounsfield-Einheiten wurde der Psoas Muskel quantifiziert und der 3D Slicer berechnete den PMI, das Ergebnis wurde anhand der Körpergröße des/der Patienten/-in normiert ( $\text{cm}^2/\text{m}^2$ ) (71).

Des Weiteren wurde der SMI als Surrogat für die Sarkopenie bestimmt. An Stelle des isolierten Musculus Psoas wurde hierbei die gesamte paravertebrale Muskulatur auf Höhe des dritten Lendenwirbelkörpers gemessen. Zu den entsprechenden paravertebralen Muskeln zählen der äußere schräge Bauchmuskel (Musculus obliquus externus abdominis), der innere schräge Bauchmuskel (Musculus obliquus internus abdominis), der gerade Bauchmuskel (Musculus rectus abdominis), der quere Bauchmuskel (Musculus transversus abdominis) und der Musculus Psoas. Auch bei der Bestimmung des SMI erfolgte die Messung durch die Markierung der Muskulatur in rot, wobei die viszerale Fettfläche grün und die subkutane Fettfläche gelb markiert wurden (Abb.3).

Die Summe der markierten Fläche auf Höhe des dritten Lendenwirbelkörpers wurde dann von dem 3D Slicer berechnet und wie bei der Messung des PMI anhand der Körpergröße zum Quadrat des/der Patienten/-in bestimmt.



**Abbildung 2: Abdomen CT eines/r Patienten/-in mit Markierung des linken Musculus Psoas, rot**



**Abbildung 3: Abdomen CT eines/r Patienten/-in mit Markierung der gesamten paravertebralen Muskulatur (rot), subkutanen Fettfläche (gelb), viszeralen Fettfläche (grün)**

### 2.4.2 Messung der Myosteatoze

Überdies war von Interesse, ob die Myosteatoze einen prädiktiven Wert bei Patienten/-innen mit TIPS-Anlage darstellt. Die Myosteatoze -nochmal zur Erinnerung- kann durch die Ermittlung der Muskelstrahlungsdämpfung, welche durch die Hounsfield-Einheiten repräsentiert wird, dargestellt werden (66).

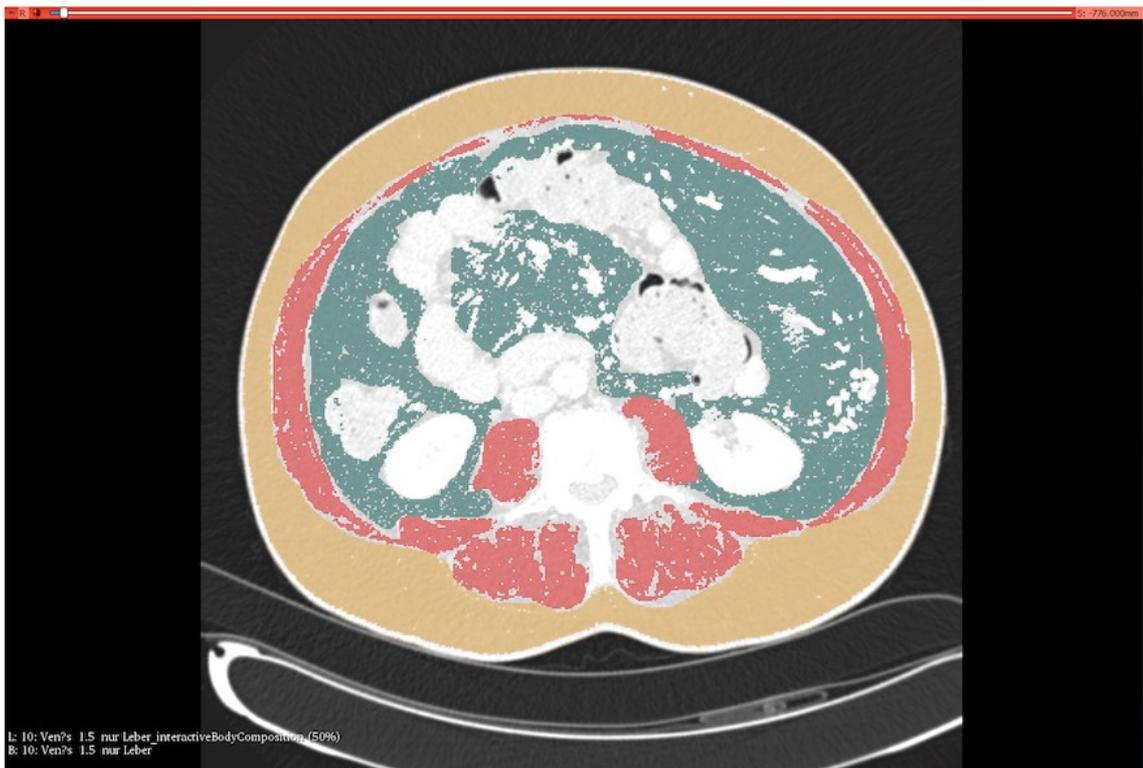
Zur Objektivierung der Myosteatoze wurde auf Höhe des 3. Lendenwirbelkörpers in der entsprechenden Computertomographie wieder zum einen isoliert der Musculus Psoas und zum anderen die paravertebrale Muskulatur ausgemessen. Wohingegen bei der Messung der Sarkopenie die Ergebnisse summiert, gemittelt und durch die Größe zum Quadrat geteilt wurden, wurde für die Myosteatoze die Muskelstrahlungsdämpfung in Hounsfield-Einheiten angegeben.

Für die Messungen des Musculus Psoas und der paravertebralen Muskulatur wurden die festgelegten Schwellenwerte mit ihren entsprechenden Grenzwerten von -29 bis 150 HU genutzt. Mit diesem Verfahren konnte durch die Strahlungsdämpfung der entsprechenden Muskulatur (engl.: Mean Muscle Radiation Attenuation/Muscle Radio Density) auf den Grad der Myosteatoze geschlossen werden.

Denn liegt ein gesunder Muskel vor, so besteht eine normale Muskel-Strahlungsdämpfung mit Hounsfield-Einheiten zwischen 30 bis 150 HU, wohingegen bei einer geringen Muskel-Strahlungsdämpfung ein degenerierter und fetthaltiger Muskel mit einer niedrigen Hounsfield-Einheit besteht (67).

### 2.4.3 Messung der Fettfläche

Da die Fettfläche ebenfalls als möglicher vorhersagender Parameter bei Patienten/-innen mit TIPS-Anlage untersucht werden sollte, erfolgte ihre Analyse auf ähnliche Weise. Es wurden hierfür wie zuvor mit dem 3D Slicer die subkutane und die viszerale Fettfläche auf Höhe des 3. Lendenwirbelkörpers ausgefüllt. Dafür wurden die subkutane Fettfläche in gelb und die viszerale Fettfläche in grün markiert (Abb.4). Für die Messungen des Fettes wurden die Hounsfield-Einheiten und entsprechenden Grenzwerte von -200 bis -30 für das subkutane Fett, für das viszerale Fett auf -150 bis 30 umgestellt.



**Abbildung 4: Abdomen CT eines/r Patienten/-in mit Markierung des viszeralen Fettes (grün) und des subkutanen Fettes (gelb) und der paravertebralen Muskulatur (rot)**

#### **2.4.4 Messung der Osteopenie**

Die Messung der Osteopenie erfolgte anhand der Knochenmineraldichte (engl.: Bone Mineral Density) (BMD). Die Knochenmineraldichtemessung erfolgte auf Höhe des ersten Lendenwirbelkörpers in der entsprechenden Schicht der Computertomographie des/der Patienten/-in. Die Messung erfolgte in Hounsfield-Einheiten auf Höhe einer manuell markierten Stelle am entsprechenden Wirbelkörper beziehungsweise am entsprechenden trabekulären Knochengewebe. Zur Vermeidung von Ungenauigkeiten aufgrund des im hinteren Teil des trabekulären Knochengewebes liegenden Venenplexus erfolgte die Messung im vorderen Teil des ersten Lendenwirbelkörpers (73).

#### **2.5 Statistische Analyse**

Die statistischen Analysen oben aufgeführter Daten erfolgten mithilfe verschiedener statistischer Testungen, die im Folgenden aufgeführt werden.

Die Auswertungen erfolgten mittels SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) Version 25.0. Die deskriptive Datenauswertung erfolgte durch das Beschreiben von Median, Mittelwert und Standardabweichung. Der Mann-Whitney-U Test diente dem Vergleich zweier unabhängiger Stichproben. Um einen möglichen linearen Zusammenhang von zwei Variablen zu ermitteln, wurde der Pearson Korrelationskoeffizient genutzt. Als statistisch signifikant wurde das Ergebnis bezeichnet, wenn  $p < 0,05$  war.

### **3 Ergebnisse**

Der nachfolgende Ergebnisteil evaluiert die Rolle der Körperzusammensetzung im Hinblick auf verschiedene Endpunkte. Als Parameter für die Körperzusammensetzung wurden folgende Werte ausgewählt: Als Parameter der Sarkopenie dienten der SMI und der PMI. Die Myosteatose beschreibt das inter- und intramuskuläre Fettgewebe und wurde durch die muskuläre Strahlungsdämpfung (engl.: Mean Muscle Radiation Attenuation/Muscle Radio Density) im Psoasmuskel und in der gesamten paravertebralen Muskulatur in Hounsfield-Einheiten dargestellt. Als Merkmal für die Fettfläche dienten die Flächen des viszeralen und subkutanen Fettes und die Einflussgröße der Osteopenie wurde durch den Mittelwert der Knochendichte repräsentiert. Bei der retrospektiven Analyse wurden insgesamt 158 Patienten/-innen eingeschlossen.

### **3.1 Patientencharakterisierung**

Das mediane Alter lag bei 60 Jahren. Der/die jüngste Patient/-in war 16 Jahre alt, der/die älteste Patient/-in war 89 Jahre alt. Das Patientenkollektiv bestand aus 68 weiblichen und 90 männlichen Patienten/-innen. Alle Patienten/-innen erhielten einen TIPS. Die TIPS-Anlagen erfolgten in den Jahren 2005 bis 2020.

#### **3.1.1 Alter**

Zwischen Alter und Sarkopenie (PMI, SMI) zeigten sich keine signifikanten Zusammenhänge.

Es zeigte sich eine signifikante negative Korrelation zwischen der Mean Muscle Radiation Attenuation und dem Alter. Die Myosteatose des Psoasmuskels zeigte eine signifikant negative Korrelation zum Alter ( $p=0,001$ ) und auch die Myosteatose der paravertebralen Muskulatur korrelierte signifikant negativ mit dem Alter ( $p<0,001$ ). Das heißt, dass umso älter die Patienten/-innen waren, desto geringer war die Hounsfield-Einheit der paravertebralen Muskulatur und Psoasmuskulatur. Das heißt, dass umso älter die Patienten/-innen waren, desto größer war das Maß an Myosteatose.

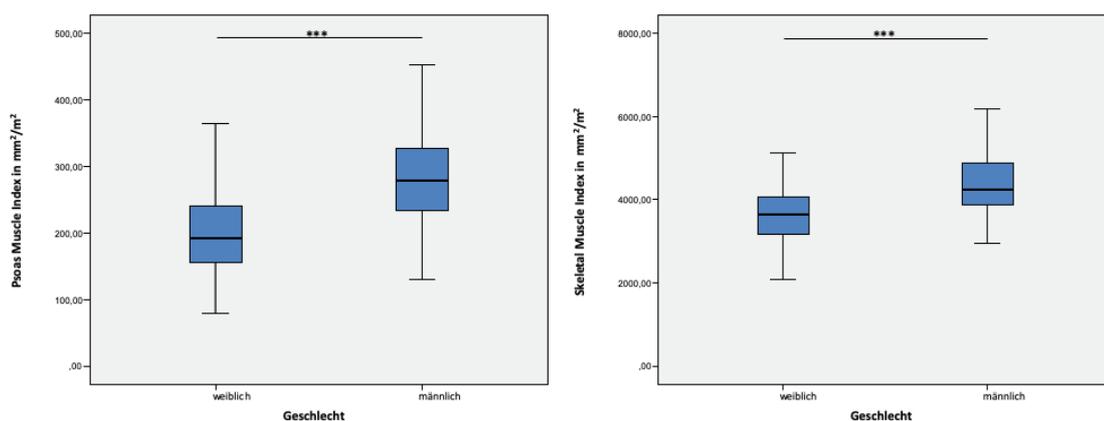
In Bezug auf die Fettfläche hinsichtlich des Alters konnte beim viszeralen Fett und dem Alter eine signifikant positive Korrelation festgestellt werden ( $p=0,001$ ). Dieser signifikante Zusammenhang bestätigte sich hinsichtlich des subkutanen Fettes nicht ( $p=0,230$ ). In Bezug auf die Knochendichte zeigte sich eine signifikant negative Korrelation mit dem Alter ( $p<0,001$ ) (Tbl.1). Das heißt, dass die Osteopenie bei älteren Patienten/-innen stärker ausgeprägt war.

	Alter	
	r-Wert	p- Wert
Psoas Muscle Index mm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup>	-0,152	0,066
Skeletal Muscle Index mm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup>	-0,014	0,867
Musculus Psoas in HU	-0,272	0,001
Paravertebral Muscle in HU	-0,352	<0,001
Fläche viszerales Fett in mm <sup>2</sup>	0,254	0,001
Fläche subkutanes Fett in mm <sup>2</sup>	0,096	0,23
Mittelwert Knochendichte	-0,283	<0,001

**Tabelle 4: Korrelationsanalyse zwischen Alter und Parametern der Körperzusammensetzung (Psoas Muscle Index mm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>, Skeletal Muscle Index mm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>, Musculus Psoas in Hounsfield-Einheiten, Paravertebral Muscle in Hounsfield-Einheiten, Fläche viszerales Fett mm<sup>2</sup>, Fläche subkutanes Fett mm<sup>2</sup>, Mittelwert Knochendichte)**

### 3.1.2 Geschlecht

Als nächstes wurden potentielle Unterschiede der einzelnen Parameter der Körperzusammensetzung (Sarkopenie, Myosteatose, Fettfläche, Osteopenie) hinsichtlich des Geschlechtes untersucht: Beim Vergleich der Parameter der Sarkopenie, des PMI und SMI, zeigte sich Folgendes: Männliche Patienten hatten einen erhöhten PMI im Vergleich zu weiblichen Patientinnen. Der Unterschied war signifikant ( $p < 0,001$ ) (Abb. 5A). Die männlichen Patienten hatten ebenfalls einen signifikant höheren SMI als die weiblichen Patientinnen ( $p < 0,001$ ) (Abb. 5B).

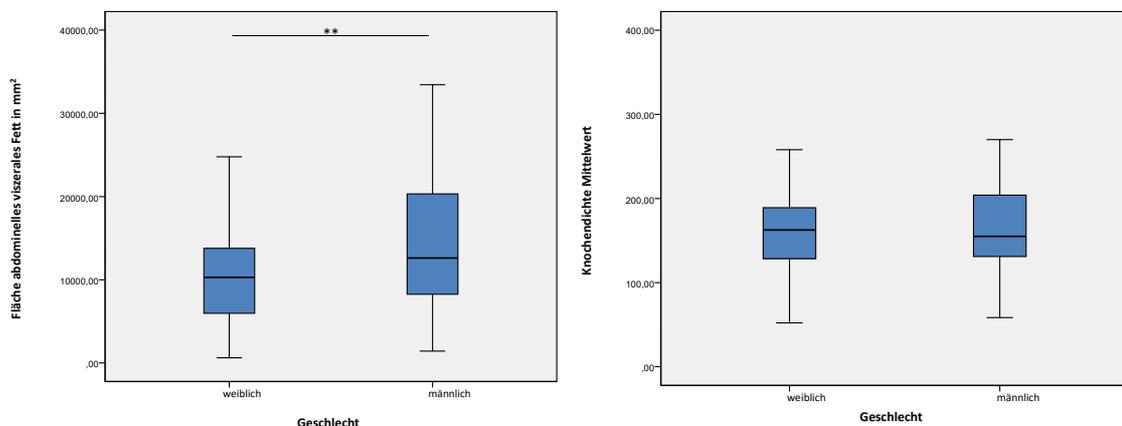


**Abbildung 5: A) Unterschiede des PMI in mm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> zwischen weiblichen und männlichen Patienten/-innen B) Unterschiede des SMI in mm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> zwischen weiblichen und männlichen Patienten/-innen**

Weiterhin erfolgte der Vergleich beider Geschlechter hinsichtlich der Ausprägung der Myosteatose. Bei der Untersuchung der Myosteatose des Musculus Psoas zeigte sich, dass die männlichen Patienten einen Trend hin zu einer geringeren Myosteatose als die weiblichen Patientinnen des Kollektivs hatten. Der Unterschied war jedoch nicht signifikant ( $p=0,150$ ). Bei dem Vergleich der Myosteatose der paravertebralen Muskulatur beider Geschlechter konnte wiederum ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Myosteatose erhoben werden ( $p=0,046$ ).

Des Weiteren wurde die Fettfläche der beiden Geschlechter verglichen. Hier konnte nachgewiesen werden, dass die männlichen Patienten unseres Kollektivs eine größere Fläche viszeralen Fettes hatten als die weiblichen Patientinnen. Der Unterschied war signifikant ( $p=0,008$ ) (Abb. 6A). Bei dem Vergleich der Geschlechter hinsichtlich des subkutanen Fettes konnte kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden ( $p=0,863$ ).

Im Anschluss wurde die Osteopenie in der hier vorliegenden Arbeit untersucht. Der Geschlechtervergleich in Bezug auf die Osteopenie ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Geschlechtern ( $p=0,638$ ) (Abb. 6B).



**Abbildung 6: A) Unterschiede der Fläche des viszeralen Fettes in mm<sup>2</sup> zwischen weiblichen und männlichen Patienten/-innen B) Unterschiede der Knochendichte bei weiblichen und männlichen Patienten/-innen**

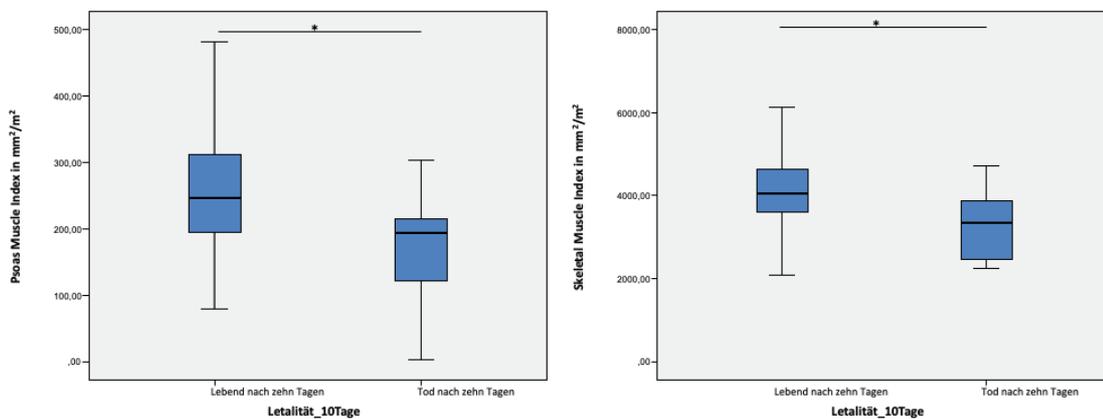
## 3.2 Primäre Endpunkte

### 3.2.1 10-Tages-Letalität nach TIPS-Anlage

Eines der Ziele unserer Arbeit war es, zu untersuchen, ob die Körperzusammensetzung, und damit im Einzelnen die Sarkopenie, die Myosteatose, die Fettfläche und die Osteopenie, einen prädiktiven Wert für die Vorhersage der kurzfristigen Mortalität nach TIPS- Anlage haben. Aus diesem Grund wurde zunächst der Zusammenhang der

Sarkopenie mit der 10-Tages-Letalität untersucht. Von den 158 Patienten/-innen verstarben insgesamt 6 Patienten/-innen innerhalb der ersten 10 Tage nach TIPS-Anlage.

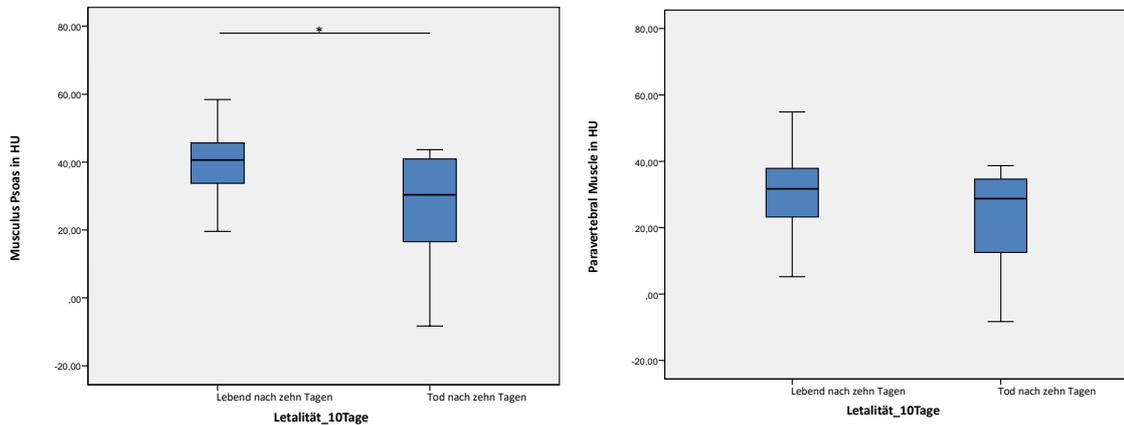
Hierbei zeigte sich, dass ein signifikanter Unterschied beim Vergleich des PMI derjenigen, die nach zehn Tagen noch lebten, im Vergleich zu der Gruppe, die gestorben war, bestand ( $p=0,029$ ). Die 10-Tages-Letalität war also höher, umso niedriger der PMI war (Abb. 7A). Es zeigte sich außerdem bei der Untersuchung der Sarkopenie hinsichtlich der 10-Tages-Letalität ein signifikanter Unterschied beim Vergleich des SMI derjenigen, die nach zehn Tagen noch lebten, im Vergleich zu der Gruppe der Patienten/-innen, welche nach zehn Tagen gestorben waren ( $p=0,035$ ). Je höher der SMI, und damit also je geringer das Ausmaß der Sarkopenie, desto niedriger war die Letalität (Abb. 7B).



**Abbildung 7: A) Unterschiede des PMI in  $\text{mm}^2/\text{m}^2$  bei Patienten/-innen, die zehn Tage nach TIPS-Anlage noch lebten und denen, die verstorben waren B) Unterschiede des SMI in  $\text{mm}^2/\text{m}^2$  bei Patienten/-innen, die zehn Tage nach TIPS-Anlage noch lebten und denen, die verstorben waren**

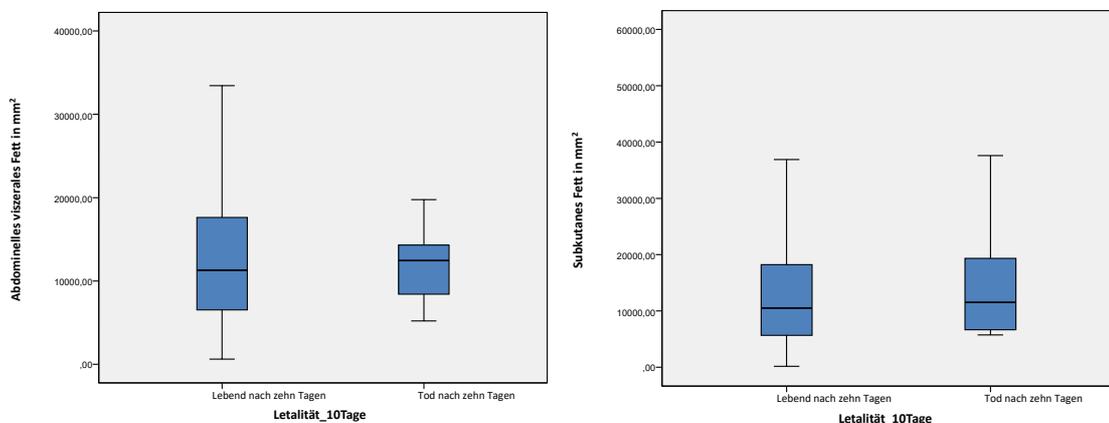
Weiterhin wurde die Myosteatose als möglicher prädiktiver Wert für die kurzfristige 10-Tages-Letalität in der vorliegenden Arbeit betrachtet. Es konnte ein signifikanter Unterschied bei dem Vergleich der Myosteatose des Psoasmuskels bei der Gruppe der Patienten/-innen, die nach zehn Tagen noch lebten und denen, die verstorben waren, nachgewiesen werden ( $p=0,019$ ) (Abb. 8A). Es zeigte sich, dass die Patienten/-innen, die nach zehn Tagen noch lebten, einen Trend zu einem niedrigeren Grad an Myosteatose (höheren Hounsfield-Einheiten entsprechend) hatten. Die Patienten/-innen die nach zehn Tagen noch lebten, hatten also eine geringere Fettinfiltration der Muskulatur. Zur weiteren Untersuchung hinsichtlich der Myosteatose diente die Hounsfield-Einheit der paravertebralen Muskulatur. Hier zeigte sich bei den Patienten/-innen in Bezug auf die 10-Tages-Letalität kein signifikanter Unterschied ( $p=0,338$ ) (Abb.

8B). Auch hier sollte nochmal im Hinterkopf behalten werden, dass die Myosteatose durch beide, also den Psoas Muskel isoliert, aber auch durch die gesamte paravertebrale Muskulatur beziehungsweise deren Hounsfield-Einheiten repräsentiert wird.



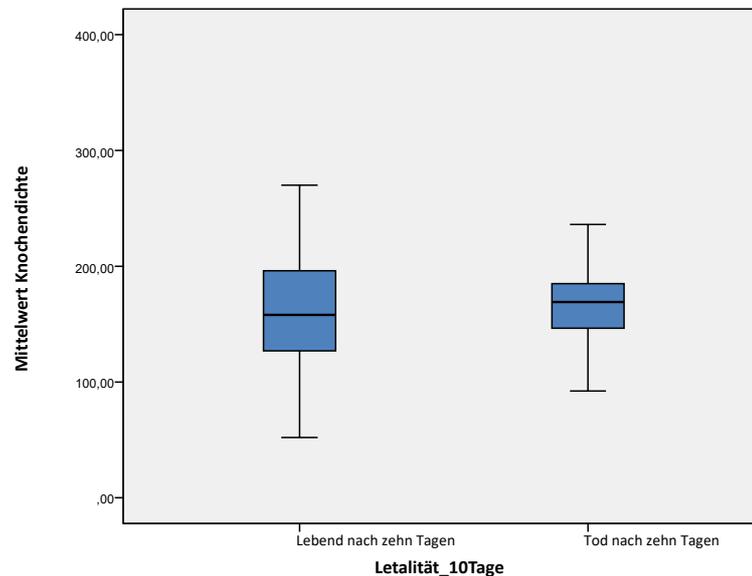
**Abbildung 8: A) Unterschiede der Myosteatose des Musculus Psoas in Hounsfield-Einheiten bei Patienten/-innen, die zehn Tage nach TIPS-Anlage noch lebten und denen, die verstorben waren B) Unterschiede der Myosteatose der paravertebralen Muskulatur in Hounsfield-Einheiten bei Patienten/-innen, die zehn Tage nach TIPS-Anlage noch lebten und denen, die verstorben waren**

Bei dem Vergleich der 10-Tages-Letalität hinsichtlich der Fettfläche zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Bei dem Vergleich der nach zehn Tagen noch lebenden Patienten/-innen und denen, die nach zehn Tagen verstorben waren, konnte hinsichtlich des viszeralen Fettes kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ( $p=0,873$ ) (Abb. 9A). Hinsichtlich des subkutanen Fettes zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der 10-Tages-Letalität ( $p= 0,513$ ) (Abb. 9B).



**Abbildung 9: A) Unterschiede der Fläche des viszeralen Fettes in mm<sup>2</sup> bei Patienten/-innen, die zehn Tage nach TIPS-Anlage noch lebten und denen, die verstorben waren B) Unterschiede der Fläche des subkutanen Fettes in mm<sup>2</sup> bei Patienten/-innen, die zehn Tage nach TIPS-Anlage noch lebten und denen, die verstorben waren**

Als weiteren wichtigen Prädiktor analysierten wir die Knochendichte hinsichtlich der 10-Tages-Letalität. Bei der Untersuchung der 10-Tages-Letalität in Bezug auf die Knochendichte zeigten sich keine signifikanten Unterschiede ( $p=0,684$ ) (Abb. 10).



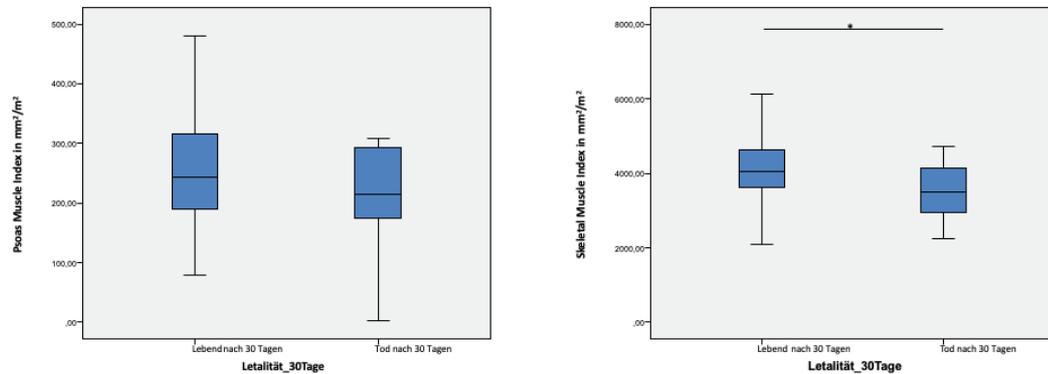
**Abbildung 10: Unterschiede des Mittelwertes der Knochendichte bei Patienten/-innen, die zehn Tage nach TIPS-Anlage noch lebten und denen, die verstorben waren**

### 3.2.2 30-Tages-Letalität nach TIPS-Anlage

Nach Ermittlung der kurzfristigen, 10-Tages-Letalität, haben wir weiterhin die Körperzusammensetzung als möglichen prädiktiven Wert der 30-Tages-Letalität beobachtet. Von dem vorliegenden Patientenkollektiv verstarben 10 Patienten/-innen innerhalb der ersten 30 Tage. Bei der Untersuchung des Zusammenhangs der 30-Tages-Letalität hinsichtlich der Sarkopenie, Myosteatose, Fettfläche und Osteopenie zeigten sich folgende Ergebnisse:

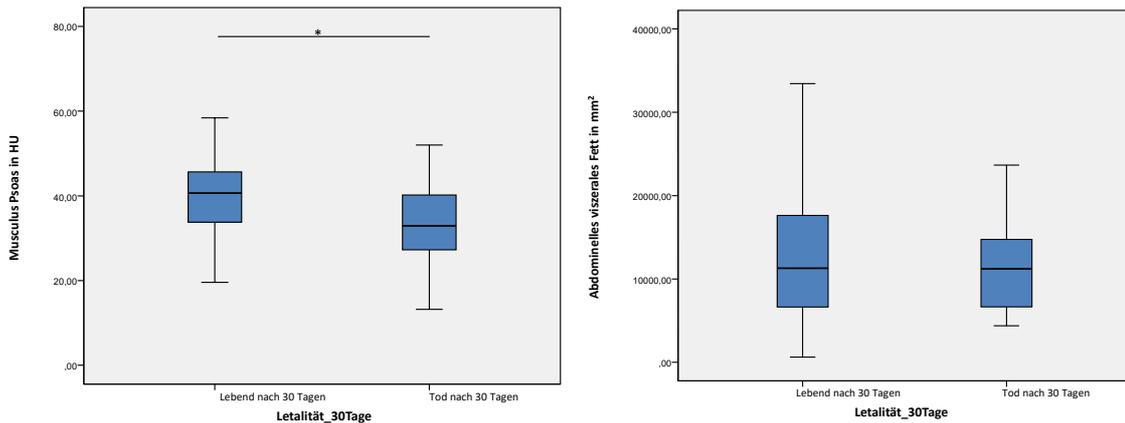
Zunächst wurden zur Objektivierung der Sarkopenie wieder der PMI und der SMI untersucht. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied beim Vergleich des PMI derjenigen, die nach 30 Tagen gestorben waren im Vergleich zu der Gruppe, die nach 30 Tagen nicht gestorben waren ( $p=0,248$ ) (Abb. 11A). Bei der Beobachtung des SMI, welcher die gesamte Muskulatur auf Höhe des dritten Lendenwirbelkörpers mit einbezieht, konnte ein signifikanter Unterschied ( $p=0,035$ ) bei dem Vergleich derjenigen, die nach 30 Tagen lebten, im Vergleich zu denen, die gestorben waren, detektiert

werden. Je höher der SMI war, desto niedriger war die 30-Tages-Letalität (Abb.11B). Es konnte also nachgewiesen werden, dass ein höheres Ausmaß an Sarkopenie mit einer erhöhten 30-Tages-Letalität assoziiert war.



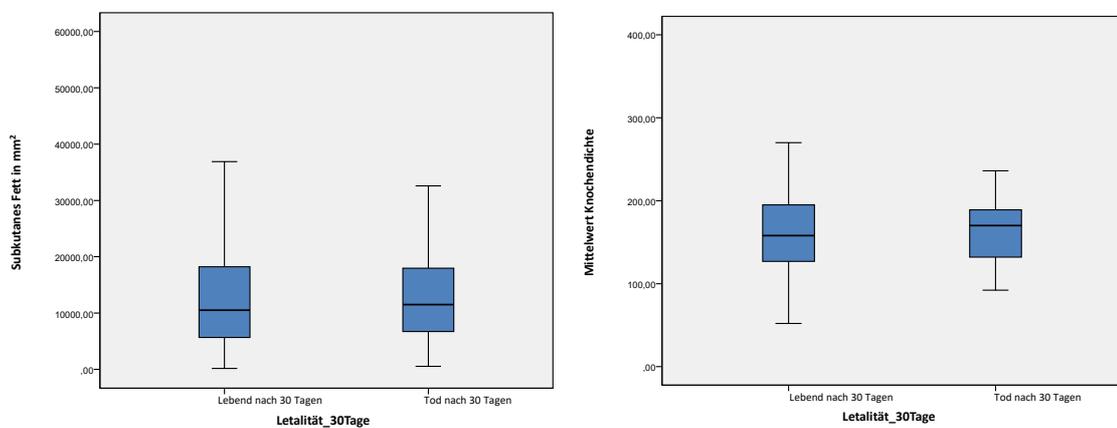
**Abbildung 11: A) Unterschiede des PMI in  $\text{mm}^2/\text{m}^2$  bei Patienten/-innen, die 30 Tage nach TIPS-Anlage noch lebten und denen, die verstorben waren B) Vergleich des SMI in  $\text{mm}^2/\text{m}^2$  bei Patienten/innen, die nach 30 Tagen noch lebten und Patienten/-innen, die nach 30 Tagen verstorben waren**

Zur Untersuchung der 30-Tages-Letalität hinsichtlich der Myosteatose dienten wiederum der Musculus Psoas und die paravertebrale Muskulatur. Hier konnte bei der 30-Tages-Letalität hinsichtlich des Musculus Psoas ein signifikanter Unterschied ( $p=0,018$ ) detektiert werden (Abb. 12A). Es konnte gezeigt werden, dass ein geringeres Ausmaß an Myosteatose mit einer geringeren 30-Tages-Letalität assoziiert war. Bei der Untersuchung der 30-Tages-Letalität hinsichtlich der Fettfläche, und damit insbesondere der Fläche des viszeralen Fettes, zeigten sich keine signifikanten Unterschiede ( $p=0,942$ ) (Abb. 12B).



**Abbildung 12: A) Vergleich der Myosteatose des Musculus Psoas in Hounsfield-Einheiten bei Patient/-innen die nach 30 Tagen nach TIPS-Anlage noch lebten und Patient/-innen, die 30 Tage nach TIPS-Anlage gestorben waren B) Vergleich der Fläche des viszeralen Fettes in mm<sup>2</sup> bei Patient/-innen, die 30 Tage nach TIPS-Anlage noch lebten und Patient/-innen, die 30 Tage nach TIPS-Anlage gestorben waren**

Ebenso nicht signifikant war der Unterschied bei dem subkutanen Fett ( $p=0,646$ ) (Abb.13A). Als weiterer möglicher Prädiktor hinsichtlich der 30-Tages-Letalität bei Patient/-innen mit TIPS-Anlage wurde die Knochendichte betrachtet. Bei der Beobachtung der 30-Tages-Letalität hinsichtlich der Knochendichte zeigte sich kein signifikanter Unterschied ( $p=0,473$ ) (Abb. 13B).



**Abbildung 13: A) Vergleich des subkutanen Fettes in mm<sup>2</sup> bei Patient/-innen, die 30 Tage nach TIPS-Anlage noch lebten und Patient/-innen, die 30 Tage nach TIPS-Anlage gestorben waren B) Vergleich des Mittelwertes der Knochendichte bei Patient/-innen, die 30 Tage nach TIPS-Anlage noch lebten und Patient/-innen, die 30 Tage nach TIPS-Anlage gestorben waren**

### 3.2.3 Portale Drucksenkung nach TIPS-Anlage

Die portale Hypertension ist eine Komplikation der Leberzirrhose und verursacht Ösophagusvarizen und Aszites. Ziel der TIPS-Anlage ist deshalb die Reduktion der portalen Hypertension. Aus diesem Grund erfolgte die Untersuchung der Sarkopenie, Myosteatose, Fettfläche und Knochendichte als mögliche Prädiktoren hinsichtlich der Höhe der portalen Drucksenkung in Prozent nach TIPS-Anlage. Dabei wurde die prozentuale Änderung des portalen Drucks vor TIPS-Anlage und nach TIPS-Anlage ermittelt.

Zu Beginn erfolgte die Korrelationsanalyse der Sarkopenie mit der prozentualen portalen Drucksenkung vor und nach TIPS-Anlage. Hier zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen der portalen Drucksenkung nach TIPS-Anlage und dem PMI ( $p=0,875$ ). Auch war keine signifikante Korrelation zwischen portaler Drucksenkung und SMI zu beobachten ( $p=0,401$ ). Beide Indices, die für die Skelettmuskulatur stehen, zeigten also keine signifikante Korrelation zur portalen Drucksenkung.

Weiterhin wurde der Zusammenhang der portalen Drucksenkung und der Myosteatose analysiert. Es zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen der Myosteatose der Psoasmuskulatur ( $p=0,108$ ) und der portalen Drucksenkung, sowie ebenfalls keine signifikante Korrelation zwischen der Myosteatose der paravertebralen Muskulatur und der portalen Drucksenkung vor und nach TIPS-Anlage ( $p=0,146$ ).

Zwischen der viszeralen Fettfläche als potentiell prädictivem Faktor und der portalen Drucksenkung konnte ein signifikanter negativer Zusammenhang festgestellt werden ( $p=0,035$ ). Dabei wurde die Drucksenkung in Abhängigkeit vom viszeralen Fett untersucht. An der Kurve lässt sich ablesen, dass eine hohe Drucksenkung mit niedrigerem viszeralen Fettanteil einherging. Je niedriger der viszerale Fettanteil, desto ausgeprägter die Drucksenkung (Abb. 14).

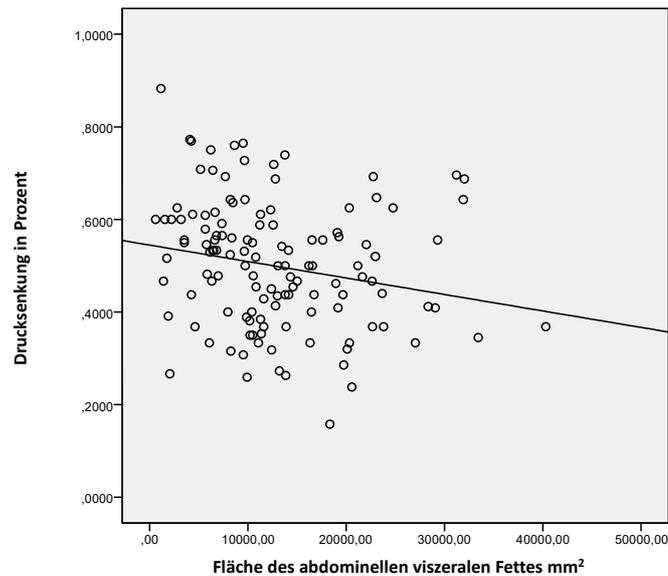


Abbildung 14: Drucksenkung in Prozent in Abhängigkeit vom viszeralen Fett in mm<sup>2</sup>

Bei der Analyse der portalen Drucksenkung in Korrelation zum subkutanen Fett konnten keine signifikanten Ergebnisse festgestellt werden ( $p=0,888$ ). Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Osteopenie und der portalen Drucksenkung festgestellt werden ( $p=0,389$ ).

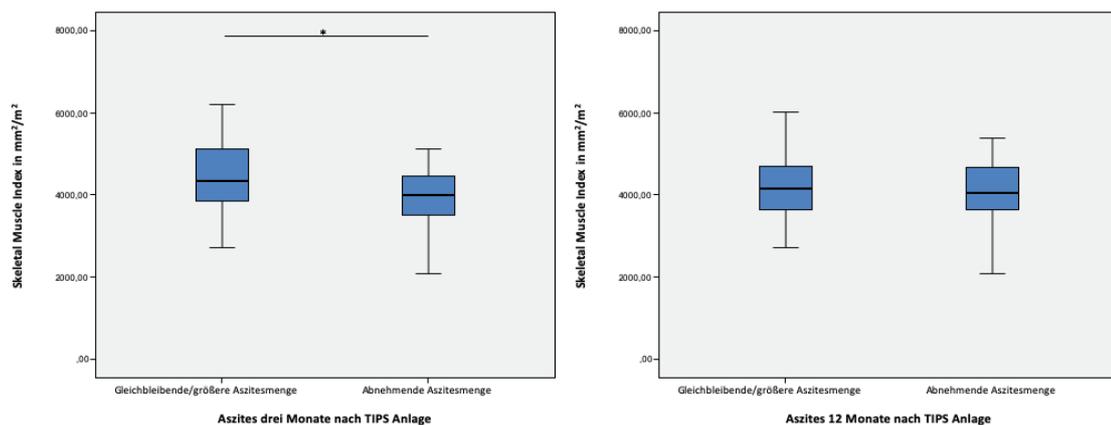
### 3.3 Sekundäre Endpunkte

#### 3.3.1 Aszites drei und 12 Monate nach TIPS-Anlage

Als nächstes wurde die Untersuchung der weiteren klinischen Endpunkte hinsichtlich der Sarkopenie, Myosteatose, Fettfläche und Osteopenie durchgeführt. Zunächst wurde analysiert, ob die Körperzusammensetzung als prädiktiver Wert für das Verhalten des postinterventionellen Aszites nach TIPS-Anlage dienen kann. Dazu klassifizierten wir Patienten/-innen, die ansprachen, beziehungsweise abnehmende Mengen Aszites hatten, und Patienten/-innen, die diesbezüglich nicht von der TIPS-Anlage profitierten und somit gleichbleibende oder ansteigende Aszitesmengen in der Sonographie hatten. Im ersten Schritt erfolgte die Betrachtung des Einflusses der Sarkopenie auf den Aszites nach TIPS-Anlage. Bei der Analyse des Aszites hinsichtlich des Musculus Psoas zeigte sich, dass die Gruppe derjenigen, die gleichbleibende oder ansteigende Mengen an Aszites drei Monate nach TIPS-Anlage hatten, einen Trend hin zu einem höheren PMI

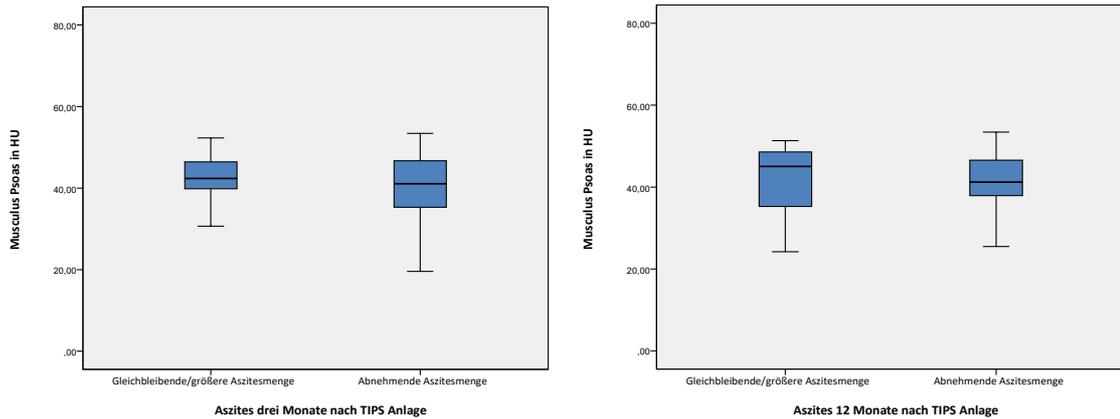
präinterventionell aufwiesen. In der Gruppe derjenigen, bei denen eine Abnahme der Aszitesmenge drei Monate nach TIPS-Anlage zu beobachten war, zeigte sich im Vergleich dazu präinterventionell ein Trend hin zu einem niedrigeren PMI ( $p=0,063$ ). 12 Monate nach TIPS-Anlage konnte kein signifikanter Unterschied detektiert werden ( $p=0,702$ ).

Bei Beobachtung des SMI in Bezug auf den Aszites bei Patienten/-innen drei Monate nach TIPS-Anlage, zeigte sich, dass dieser sich ähnlich wie der PMI verhielt. Patienten/-innen, die drei Monate nach TIPS-Anlage abnehmende Aszitesmengen aufwiesen, hatten einen signifikant niedrigeren SMI präinterventionell im Vergleich zu der Gruppe mit gleichbleibenden oder ansteigenden Aszitesmengen ( $p=0,042$ ) (Abb. 15A). Nach 12 Monaten Beobachtungszeit war dieser Unterschied nicht mehr signifikant ( $p=0,728$ ) (Abb. 15B).



**Abbildung 15: A) Unterschiede des SMI in  $\text{mm}^2/\text{m}^2$  bei gleichbleibender/ansteigender und abnehmender Aszitesmenge drei Monate nach TIPS-Anlage B) Unterschiede des SMI in  $\text{mm}^2/\text{m}^2$  bei gleichbleibender/ansteigender und abnehmender Aszitesmenge 12 Monate nach TIPS-Anlage**

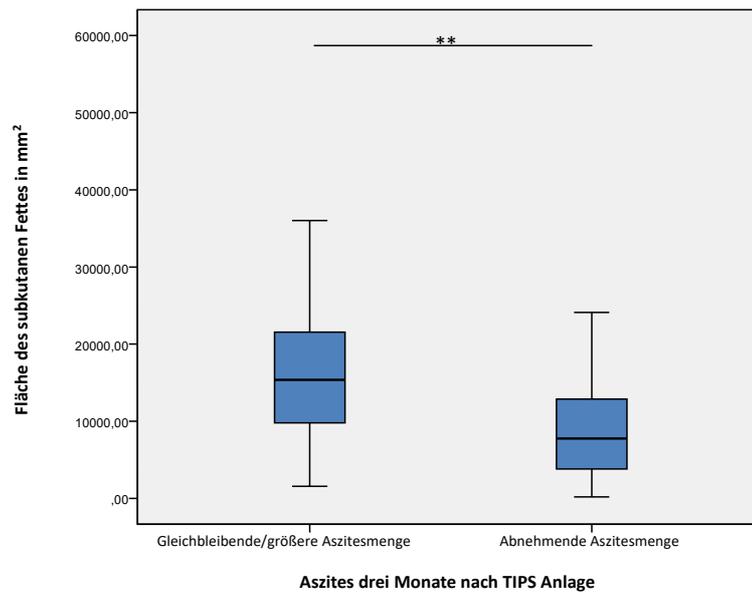
Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede bei der Untersuchung der Myosteatose der Psoasmuskulatur zwischen den beiden Gruppen für den Aszites drei Monate ( $p=0,490$ ) (Abb. 16A) und 12 Monate ( $p=0,551$ ) (Abb. 16B) nach TIPS-Anlage.



**Abbildung 16: A) Unterschiede der Myosteatose des Musculus Psoas in Hounsfield-Einheiten bei gleichbleibender/ansteigender und abnehmender Aszitesmenge drei Monate nach TIPS-Anlage B) Unterschiede der Myosteatose des Musculus Psoas in Hounsfield-Einheiten bei gleichbleibender/ansteigender und abnehmender Aszitesmenge 12 Monate nach TIPS-Anlage**

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bei dem Vergleich der Myosteatose der paravertebralen Muskulatur, wenn drei ( $p=0,960$ ) und 12 Monate ( $p=0,733$ ) nach TIPS-Anlage gleichbleibende/ansteigende oder abnehmende Aszitesmengen zu verzeichnen waren.

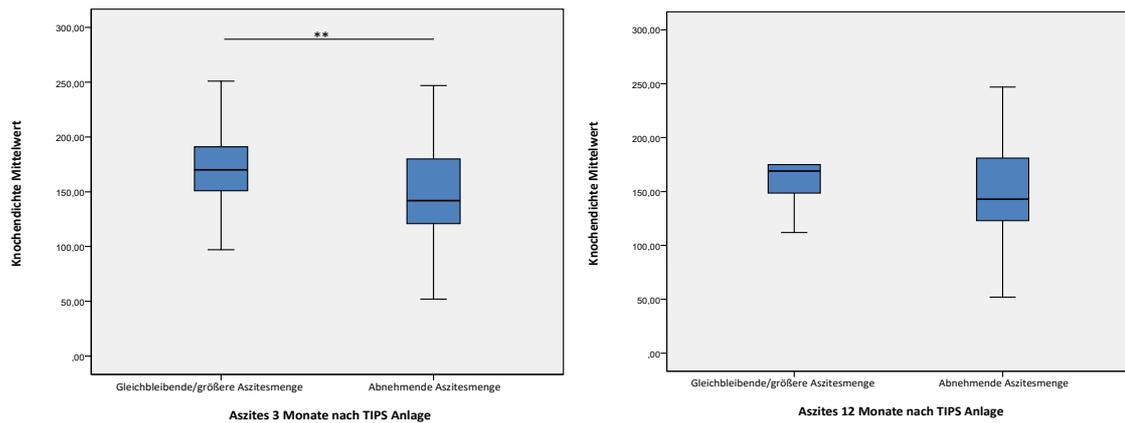
Die Fläche des viszeralen und subkutanen Fettes wurde hinsichtlich ihres Einflusses auf den Aszites analysiert. Beim viszeralen Fettgewebe zeigte sich präinterventionell kein signifikanter Unterschied, wenn der Aszites drei Monate nach TIPS-Anlage ( $p=0,267$ ) und 12 Monate nach TIPS-Anlage ( $p=0,207$ ) gleichbleibend/ansteigender beziehungsweise abnehmend war. Mit gleichbleibenden/ansteigenden Aszitesmengen drei Monaten nach TIPS-Anlage ging eine präinterventionell signifikant größere Fläche des subkutanen Fettes einher ( $p= 0,0019$ ) (Abb. 17).



**Abbildung 17: Unterschiede des präinterventionell subkutanen Fettes in mm<sup>2</sup> bei gleichbleibender/ansteigender und abnehmender Ascitesmenge drei Monate nach TIPS-Anlage**

Es ergab sich ein Trend hin zu präinterventionell größerer subkutaner Fettfläche, wenn 12 Monate nach TIPS-Anlage gleichbleibende/ansteigende Ascitesmengen zu sehen waren ( $p=0,058$ ).

Des Weiteren wurde der prädiktive Wert der Knochendichte auf den Ascites untersucht. Dabei war eine signifikant höhere Knochendichte präinterventionell zu sehen, wenn drei Monate nach TIPS-Anlage gleichbleibende/ansteigende Ascitesmengen zu verzeichnen waren ( $p=0,022$ ) (Abb. 18A). Wenn 12 Monate nach TIPS-Anlage gleichbleibende/ansteigende Ascitesmengen zu sehen waren, ergab sich ein Trend hin zu einer höheren Knochendichte präinterventionell ( $p=0,066$ ) (Abb. 18B).



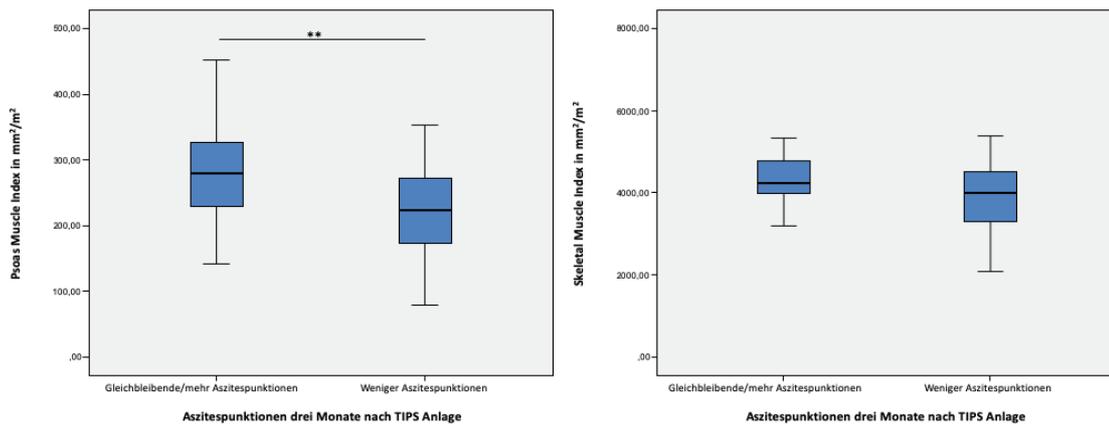
**Abbildung 18: A) Unterschiede der Knochen-dichte bei gleichbleibender/ansteigender und abnehmender Aszitesmenge drei Monate nach TIPS-Anlage B) Unterschiede der Knochen-dichte bei gleichbleibender/ansteigender und abnehmender Aszitesmenge 12 Monate nach TIPS-Anlage**

### 3.3.2 Aszitespunktionen drei Monate nach TIPS-Anlage

Weiterhin interessierte, ob die Körperzusammensetzung Einfluss auf die Anzahl der notwendigen postinterventionellen Aszitespunktionen nach TIPS-Anlage hatte. Dazu klassifizierten wir Patienten/-innen, die ansprachen beziehungsweise weniger notwendige Aszitespunktionen nach TIPS-Anlage hatten und Patienten/-innen, die nicht von der TIPS-Anlage profitierten, gleichbleibend/mehr Aszitespunktionen nach TIPS-Anlage benötigten.

Dabei zeigte sich, dass der präinterventionelle PMI signifikant niedriger war bei Patienten/-innen, die drei Monate nach TIPS-Anlage weniger Aszitespunktionen benötigten ( $p=0,005$ ) (Abb. 19A).

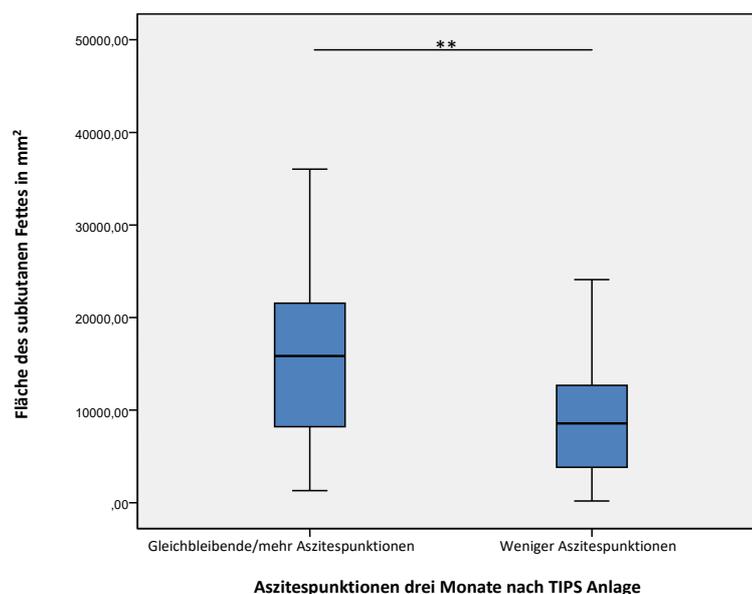
Es ergab sich ein Trend hin zu einem niedrigeren SMI präinterventionell, wenn weniger Aszitespunktionen drei Monate nach TIPS-Anlage notwendig waren, das Signifikanzniveau wurde dabei nicht erreicht ( $p=0,064$ ) (Abb. 19B).



**Abbildung 19: A) Unterschiede des PMI in mm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> bei gleichbleibenden/mehr und weniger Aszitespunktionen drei Monate nach TIPS-Anlage B) Unterschiede des SMI in mm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> bei gleichbleibenden/mehr und weniger Aszitespunktionen drei Monate nach TIPS-Anlage**

Es zeigte sich, dass die präinterventionelle Myosteatoese des Musculus Psoas keinen signifikanten Einfluss auf die Menge der Aszitespunktionen drei Monate nach TIPS-Anlage hatte ( $p=0,319$ ). Auch die präinterventionelle Myosteatoese der paravertebralen Muskulatur hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Anzahl der Aszitespunktionen drei Monate nach TIPS-Anlage ( $p=0,778$ ).

Darüber hinaus wurde die präinterventionelle Fläche des viszeralen und subkutanen Fettes hinsichtlich ihres Einflusses auf die Anzahl der notwendigen Aszitespunktionen analysiert. Die Fläche des viszeralen Fettes unterschied sich nicht signifikant bei den Patienten/-innen, die drei Monate nach TIPS-Anlage weniger oder gleichbleibend/mehr Aszitespunktionen hatten ( $p=0,155$ ). Die Fläche des subkutanen Fettes war signifikant geringer bei Patienten/-innen, die drei Monate nach TIPS-Anlage weniger Aszitespunktionen hatten als bei den Patienten/-innen, die drei Monate nach TIPS-Anlage gleichbleibende/mehr Aszitespunktionen hatten ( $p=0,002$ ) (Abb. 20).



**Abbildung 20: Unterschiede der Fläche des subkutanen Fettes in mm<sup>2</sup> bei gleichbleibenden/mehr und weniger Aszitespunktionen drei Monate nach TIPS-Anlage**

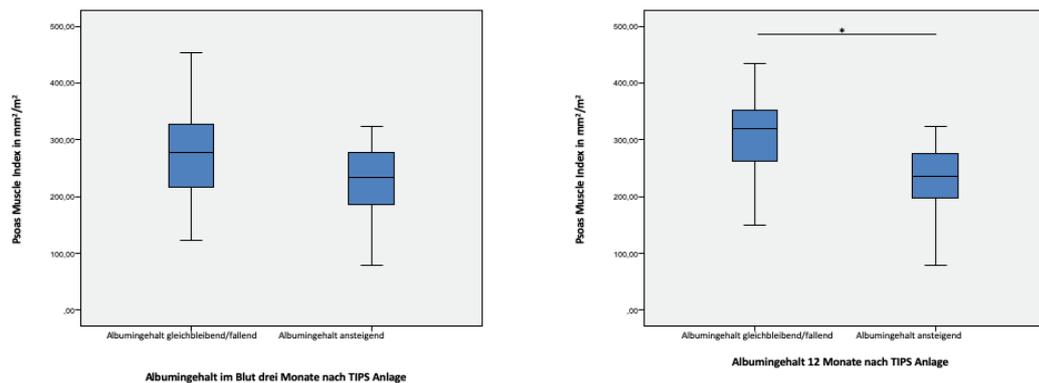
Darüber hinaus wurde der Einfluss der Knochendichte auf die Anzahl der notwendigen Aszitespunktionen untersucht. Die Gruppe der Patienten/-innen, die gleichbleibende/mehr Aszitespunktionen drei Monate nach TIPS-Anlage hatten, zeigten einen Trend hin zu präinterventionell höherer Knochendichte ( $p=0,066$ ).

### 3.3.3 Albumin drei und 12 Monate nach TIPS-Anlage

Die Albuminkonzentration kann als Parameter zur Einschätzung der Lebersyntheseleistung herangezogen werden. Wird bei der Leberzirrhose zu wenig Albumin synthetisiert, kommt es zu einem Albuminmangel im Blut. Aus einem vorliegenden Albuminmangel resultiert wiederum die Komplikation des Aszites. Ein entscheidendes Ziel der TIPS-Anlage ist die Reduktion der Aszitesmenge. Deshalb ist ein wichtiger Teil dieser Arbeit die Analyse der Sarkopenie, Myosteatose, Fettfläche und Knochendichte als mögliche Prädiktoren hinsichtlich der Albuminmenge, da eine geringere Menge maßgeblich zur Aszitesproduktion beiträgt.

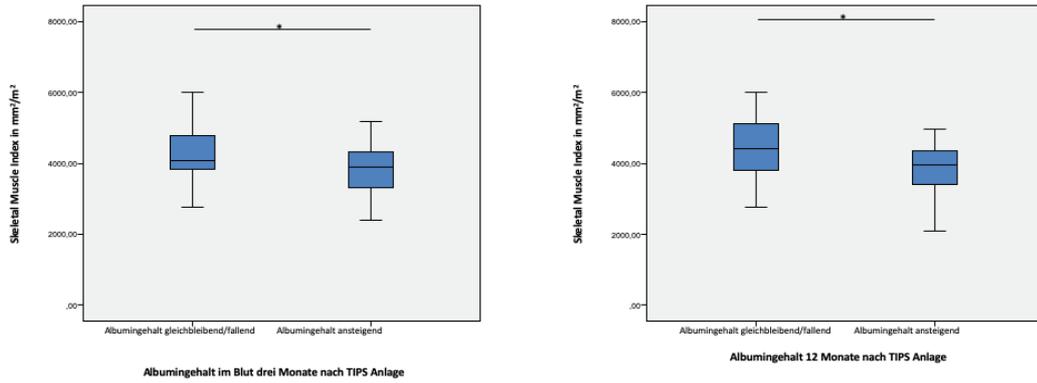
Zur Untersuchung des Einflusses der Körperzusammensetzung auf den Albumingehalt im Blut wurden erneut zwei Patientengruppen gebildet. Die Patienten/-innen wurden eingeteilt in eine Gruppe mit gleichbleibendem/fallendem Albumingehalt und in eine Gruppe mit ansteigendem Albumingehalt im Blut 3 und 12 Monate nach TIPS-Anlage. Es wurde zunächst analysiert, inwiefern auch hier die Sarkopenie als prädiktiver Faktor gelten kann. Es zeigte sich, dass die Patienten/-innen mit gleichbleibenden/fallenden

Albuminmengen im Blut drei Monate nach TIPS-Anlage einen Trend hin zu einem höheren PMI präinterventionell aufwiesen ( $p=0,0749$ ) (Abb. 21A). Darüber hinaus ergab sich ein signifikanter Unterschied beim PMI: Bei Patienten/-innen deren Albumingehalt gleichbleibend/fallend war, konnte präinterventionell ein signifikant höherer PMI festgestellt werden, im Vergleich zu denjenigen, bei denen der Albumingehalt 12 Monate nach TIPS-Anlage ansteigend war ( $p=0,010$ ) (Abb. 21B).



**Abbildung 21: A) Unterschiede des PMI in  $\text{mm}^2/\text{m}^2$  bei gleichbleibendem/fallendem und ansteigendem Albumingehalt drei Monate nach TIPS-Anlage B) Unterschiede des PMI in  $\text{mm}^2/\text{m}^2$  bei gleichbleibendem/fallendem und ansteigendem Albumingehalt 12 Monate nach TIPS-Anlage**

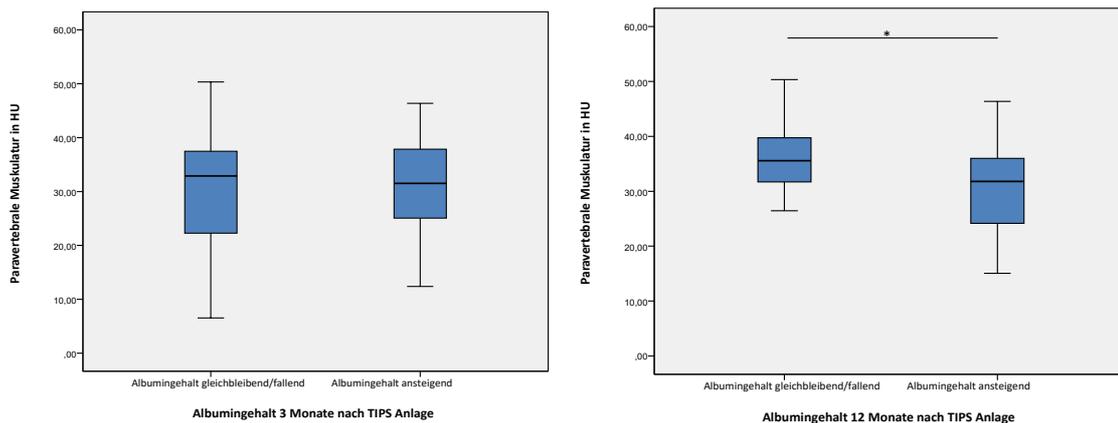
Es zeigte sich zudem ein signifikanter Unterschied im SMI beim Vergleich der Patienten/-innen, die einen gleichbleibenden/fallenden Albumingehalt hatten, im Vergleich zu denjenigen, deren Albumingehalt drei Monate nach TIPS-Anlage ansteigend war. Diejenigen mit einem gleichbleibenden/fallenden Albumingehalt im Blut hatten präinterventionell einen signifikant höheren SMI im Vergleich zu der Gruppe mit ansteigendem Albumingehalt drei Monate nach TIPS-Anlage ( $p=0,043$ ) (Abb. 22A). Darüber hinaus konnte festgestellt werden, dass Patienten/-innen mit gleichbleibendem/fallendem Albumingehalt auch 12 Monate nach TIPS-Anlage präinterventionell über einen signifikant höheren SMI verfügten, als die Patienten/-innen mit ansteigendem Albumingehalt ( $p=0,019$ ) (Abb. 22B).



**Abbildung 22: A) Unterschiede des SMI in  $\text{mm}^2/\text{m}^2$  bei gleichbleibendem/fallendem und ansteigendem Albumingehalt drei Monate nach TIPS-Anlage B) Unterschiede des SMI in  $\text{mm}^2/\text{m}^2$  bei gleichbleibendem/fallendem und ansteigendem Albumingehalt 12 Monate nach TIPS-Anlage**

Weiterhin wurde der Einfluss der Myosteatose auf den Albuminwert nach TIPS-Anlage untersucht. Es ergaben sich diesbezüglich keine signifikanten Unterschiede der präinterventionellen Myosteatose des Musculus Psoas, wenn drei Monate ( $p=0,379$ ) und 12 Monate ( $p=0,582$ ) nach TIPS-Anlage bei Patienten/-innen gleichbleibend/fallender oder ein ansteigender Albumingehalt festgestellt werden konnte. Auch für die präinterventionelle Myosteatose der paravertebralen Muskulatur zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in den beiden Gruppen mit unterschiedlicher Entwicklung des Albumingehalts drei Monate nach TIPS-Anlage ( $p=0,891$ ) (Abb. 23A).

Hingegen konnte bezüglich der präinterventionellen Myosteatose der paravertebralen Muskulatur ein signifikanter Unterschied festgestellt werden: Die Myosteatose der paravertebralen Muskulatur zeigte sich signifikant geringer bei Patienten/-innen mit gleichbleibendem/fallendem Albumingehalt 12 Monate nach TIPS-Anlage ( $p=0,037$ ) (Abb. 23B).



**Abbildung 23: A) Unterschiede der Myosteatose der paravertebralen Muskulatur in Hounsfield-Einheiten bei gleichbleibendem/fallendem und ansteigendem Albumingehalt drei Monate nach TIPS-Anlage B) Unterschiede der Myosteatose der paravertebralen Muskulatur in Hounsfield-Einheiten bei gleichbleibendem/fallendem und ansteigendem Albumingehalt 12 Monate nach TIPS-Anlage**

Des Weiteren wurde untersucht, inwiefern sich die sowohl viszerale als auch subkutane Fettfläche präinterventionell unterschieden, wenn 3 und 12 Monate nach TIPS-Anlage gleichbleibender/fallender oder ansteigender Albumingehalt zu verzeichnen war.

Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des viszeralen Fettes in zwischen der Gruppe mit gleichbleibendem/fallendem Albumingehalt und der Gruppe mit ansteigendem Albumingehalt drei Monate nach TIPS-Anlage ( $p=0,192$ ) und 12 Monate nach TIPS-Anlage ( $p=0,420$ ).

Bezüglich des subkutanen Fettes ergab sich Folgendes: Die Fläche des subkutanen Fettes unterschied sich nicht signifikant beim Vergleich der Gruppen deren Albumingehalt drei ( $p=0,115$ ) und auch 12 Monate ( $p=0,337$ ) nach TIPS-Anlage gleichbleibend/fallend oder ansteigend war.

Zudem wurde untersucht, ob die Knochendichte als prädiktiver Wert für gleichbleibenden/fallenden oder ansteigenden Albumingehalt nach TIPS-Anlage genutzt werden kann. Hier konnte kein signifikanter Unterschied in der präinterventionellen Knochendichte festgestellt werden, wenn drei Monate ( $p=0,638$ ) und 12 Monate nach TIPS-Anlage ( $p=0,127$ ) gleichbleibend/fallende und bei der anderen Gruppe ein ansteigender Albumingehalt vorlag.

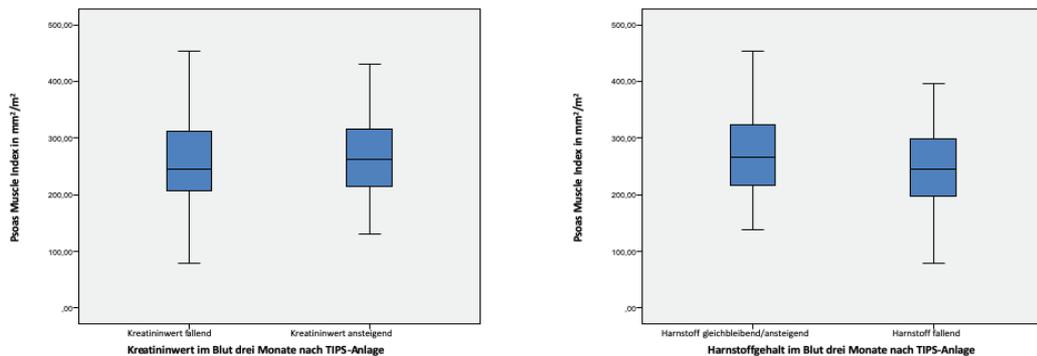
### 3.3.4 Nierenparameter, Natriumgehalt im Blut drei und 12 Monate nach TIPS-Anlage

Durch die Leberzirrhose und folgende portale Hypertension kann es zu einer Nierenfunktionsstörung und damit zu einer weiteren schwerwiegenden Komplikation,

dem hepatorenenalen Syndrom, kommen. Deshalb ist ein weiterer wichtiger Aspekt die Analyse der Körperzusammensetzung als Prädiktor für die postinterventionelle Entwicklung der Nierenretentionswerte, insbesondere Kreatinin und Harnstoff, aber auch für den Natriumgehalt.

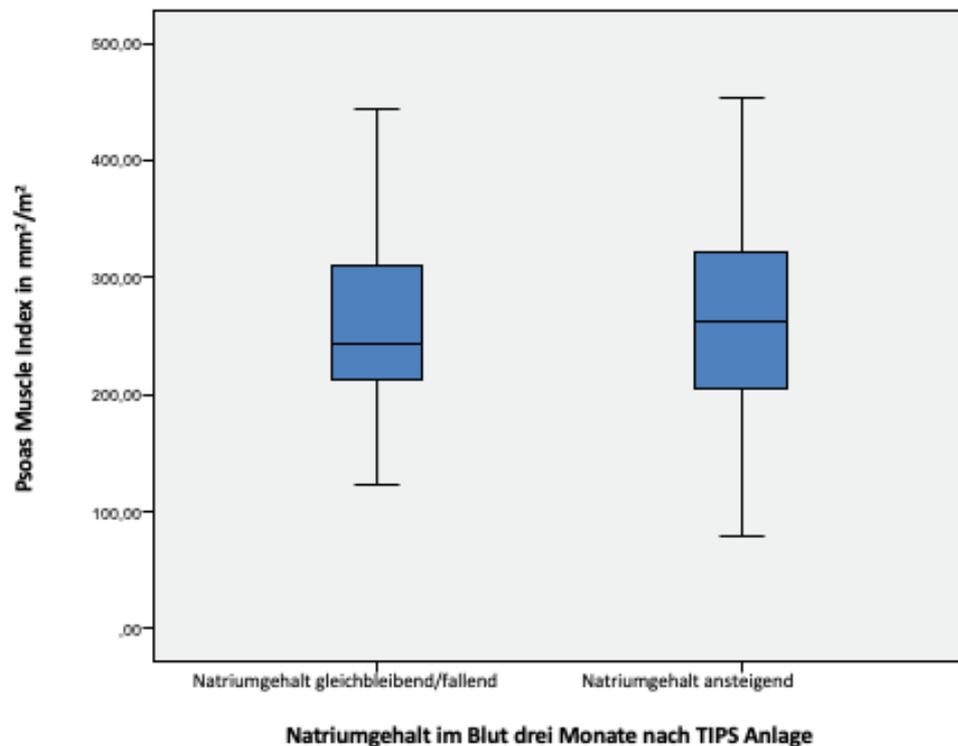
In diesem Zusammenhang wurden die Patienten/-innen in eine Gruppe mit fallendem und eine Gruppe mit ansteigendem Kreatininwert geteilt.

Bei der Untersuchung der beiden Gruppen zeigte sich hinsichtlich des präinterventionellen PMI zwischen den Gruppen mit fallendem und ansteigendem Kreatininwert drei Monate nach TIPS-Anlage kein signifikanter Unterschied ( $p=0,784$ ) (Abb. 24A). Ebenfalls nicht signifikant verhielt sich der Unterschied im präinterventionellen PMI bei Patienten/-innen mit fallendem und Patienten/-innen mit ansteigendem Kreatininwert 12 Monate nach TIPS-Anlage ( $p=0,689$ ). Auch zwischen den Patienten/-innen mit gleichbleibendem/ansteigendem und den Patienten/-innen mit fallendem Harnstoff drei Monate nach TIPS-Anlage ergab sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des präinterventionellen PMI ( $p=0,251$ ) (Abb. 24B).



**Abbildung 24: A) Unterschiede des PMI in  $\text{mm}^2/\text{m}^2$  bei fallendem und ansteigendem Kreatininwert drei Monate nach TIPS-Anlage B) Unterschiede des PMI in  $\text{mm}^2/\text{m}^2$  bei gleichbleibendem/ansteigendem und fallendem Harnstoff drei Monate nach TIPS-Anlage**

Im präinterventionellen PMI bei dem Vergleich der Patienten/-innen mit gleichbleibendem/ansteigendem und fallendem Harnstoff 12 Monate nach TIPS-Anlage zeigte sich kein signifikanter Unterschied ( $p=0,811$ ). Bei der Analyse des PMI vor Intervention konnten zwischen Patienten/-innen mit gleichbleibend/fallendem und Patienten/-innen mit ansteigendem Natriumgehalt drei Monate nach TIPS-Anlage keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden ( $p=0,913$ ) (Abb. 25).

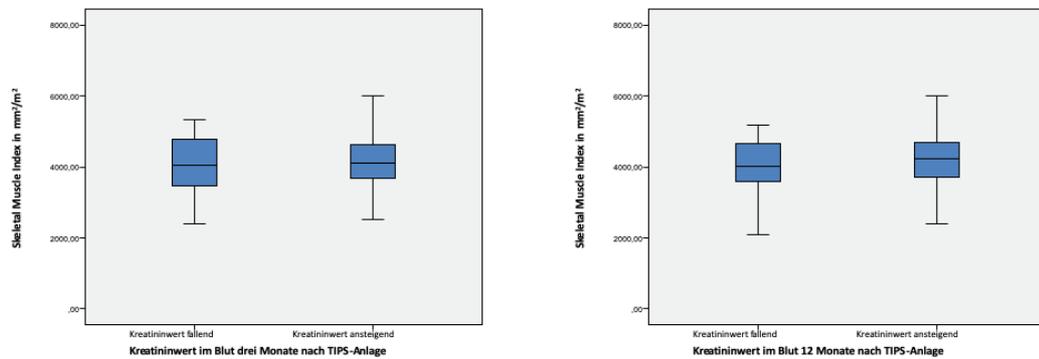


**Abbildung 25: Unterschiede des präinterventionellen PMI in  $\text{mm}^2/\text{m}^2$  bei gleichbleibendem/fallendem und ansteigendem Natriumgehalt im Blut drei Monate nach TIPS-Anlage**

Es waren keine signifikanten Unterschiede des PMI bei Patienten/-innen mit gleichbleibend/fallendem und Patienten/-innen mit ansteigendem Natriumgehalt 12 Monate nach TIPS-Anlage zu beobachten ( $p=0,292$ ).

Zur weiteren Analyse der Sarkopenie als möglicher prädiktiver Wert für die Entwicklung von Nierenretentionsparametern wurde der SMI betrachtet. Im SMI zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bei den Patienten/-innen, deren Kreatininwert drei Monate nach TIPS-Anlage fallend und den Patienten/-innen, deren Kreatininwert ansteigend war ( $p=0,653$ ) (Abb. 26A). Im SMI zeigten sich auch keine signifikanten Unterschiede der

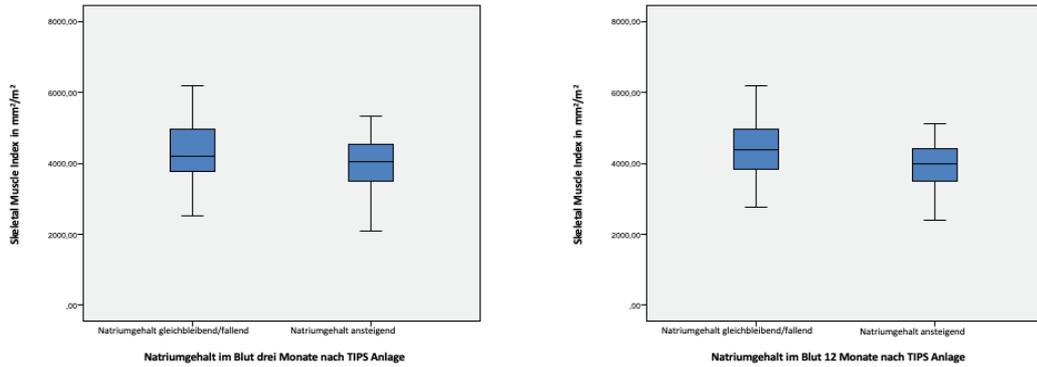
beiden Gruppen, wenn sich 12 Monate nach TIPS-Anlage der Kreatininwert fallend oder ansteigend zeigte ( $p=0,346$ ) (Abb. 26B).



**Abbildung 26: A) Unterschiede des SMI in  $\text{mm}^2/\text{m}^2$  bei fallendem und ansteigendem Kreatininwert im Blut drei Monate nach TIPS-Anlage B) Unterschiede des SMI in  $\text{mm}^2/\text{m}^2$  bei fallendem und ansteigendem Kreatininwert im Blut 12 Monate nach TIPS-Anlage**

Bei der Betrachtung des SMI als möglichem vorhersagenden Wert hinsichtlich der Entwicklung des Harnstoffes zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen denjenigen, die gleichbleibend/ansteigenden Harnstoff und denjenigen die fallende Harnstoffwerte hatten. Weder drei Monate nach TIPS-Anlage ( $p=0,476$ ) noch 12 Monate nach TIPS-Anlage ( $p=0,670$ ).

Der SMI unterschied sich auch nicht signifikant bei denjenigen, deren Natriumgehalt gleichbleibend/fallend war, im Vergleich zu denjenigen, deren Natriumgehalt ansteigend war, weder drei Monate ( $p=0,219$ ) (Abb. 27A) noch 12 Monate nach TIPS-Anlage ( $p=0,078$ ) (Abb. 27B).



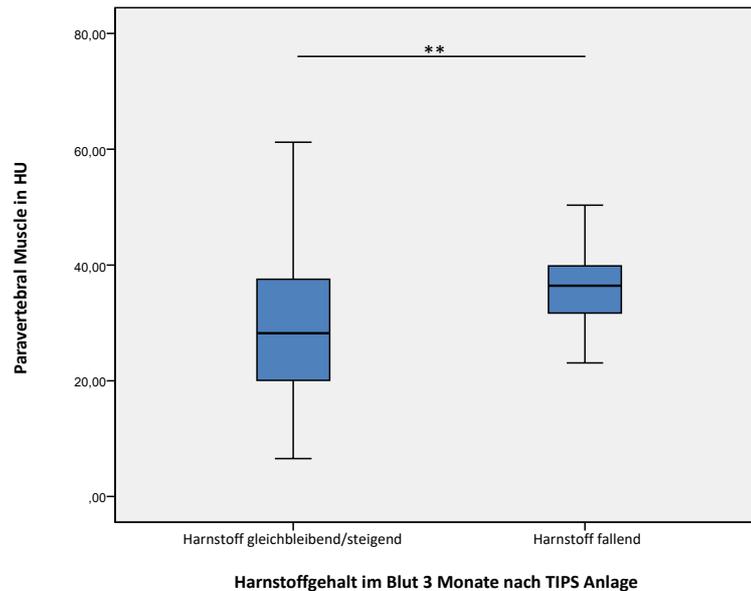
**Abbildung 27: A) Unterschiede des SMI in  $\text{mm}^2/\text{m}^2$  bei gleichbleibendem/fallendem und ansteigendem Natriumgehalt im Blut drei Monate nach TIPS-Anlage B) Unterschiede des SMI in  $\text{mm}^2/\text{m}^2$  bei gleichbleibendem/fallendem und ansteigendem Natriumgehalt im Blut 12 Monate nach TIPS-Anlage**

Um zu klären, ob die Myosteatose einen prädiktiven Wert für das Serumkreatinin hat, wurden die Patienten/-innen in eine Gruppe mit fallendem und eine Gruppe mit ansteigendem Serumkreatinin drei und 12 Monate nach TIPS-Anlage geteilt.

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bei der Myosteatose des Musculus Psoas, wenn die Entwicklung des Kreatininwertes sich drei Monate nach TIPS-Anlage ( $p=0,802$ ) und 12 Monate nach TIPS-Anlage unterschiedlich verhielt ( $p=0,853$ ).

Auch bei der Myosteatose der paravertebralen Muskulatur zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bei dem Vergleich derjenigen, deren Kreatininwert fallend war, im Vergleich zu denjenigen, deren Kreatininwert ansteigend war, drei Monate nach TIPS-Anlage ( $p=0,720$ ) und 12 Monate nach TIPS-Anlage ( $p=0,465$ ).

Bei der Analyse der Myosteatose des Musculus Psoas waren keine signifikanten Unterschiede zwischen denjenigen mit fallenden Harnstoffwerten und denjenigen mit gleichbleibend/ansteigenden Harnstoffwerten drei Monate nach TIPS-Anlage ( $p=0,277$ ) und 12 Monate nach TIPS-Anlage ( $p=0,400$ ) festzustellen. Bei der Betrachtung der Myosteatose der paravertebralen Muskulatur zeigte sich, dass bei den Patienten/-innen, deren Harnstoff drei Monate nach TIPS-Anlage gleichbleibend/ansteigend war, der Grad der Myosteatose präinterventionell signifikant geringer war ( $p=0,005$ ) (Abb. 28).



**Abbildung 28: Unterschiede der Myosteatose der paravertebralen Muskulatur in Hounsfield-Einheiten bei gleichbleibendem/ansteigendem und fallendem Harnstoffgehalt drei Monate nach TIPS-Anlage**

Der Unterschied in der Myosteatose der paravertebralen Muskulatur war beim Vergleich der Gruppen mit gleichbleibendem/ansteigendem und fallendem Harnstoff 12 Monate nach TIPS-Anlage nicht mehr signifikant ( $p=0,164$ ).

Bei der Myosteatose des Musculus Psoas in Bezug zum Natriumgehalt zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bei den Patienten/-innen mit gleichbleibend/fallendem und den Patienten/-innen mit ansteigendem Natriumgehalt drei Monate nach TIPS-Anlage ( $p=0,342$ ) und 12 Monate nach TIPS-Anlage ( $p=0,871$ ).

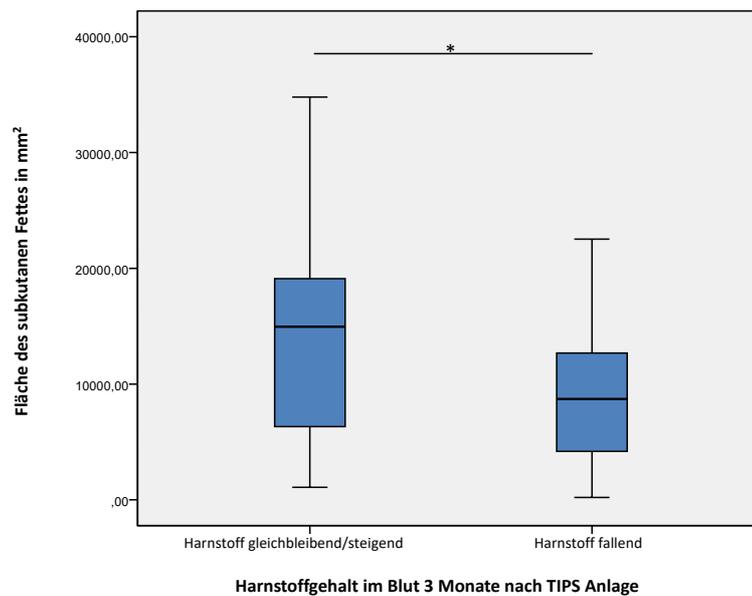
Gleiches war bei der Beobachtung der Myosteatose der paravertebralen Muskulatur präinterventionell bei der Gruppe mit gleichbleibend/fallendem und ansteigendem Natriumgehalt drei Monate nach TIPS-Anlage ( $p=0,190$ ) und 12 Monate nach TIPS-Anlage ( $p=0,983$ ) nachzuweisen. Auch hier gab es keine signifikanten Unterschiede bei der Ausprägung der Myosteatose.

Weiterhin wurde die Fettfläche als potentieller Einflussfaktor auf die Nierenretentionsparameter und das Natrium analysiert. Hierbei zeigte sich beim viszeralen Fett kein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe mit fallendem und der Gruppe mit ansteigendem Kreatinin drei Monate nach TIPS-Anlage ( $p=0,535$ ) und 12 Monate nach TIPS-Anlage ( $p=0,579$ ).

Auch bei der Analyse des subkutanen Fettes waren keine signifikanten Unterschiede nachweisbar, wenn Patienten/-innen fallendes oder ansteigendes Kreatinin drei Monaten ( $p=0,924$ ) und 12 Monaten nach TIPS-Anlage ( $p=0,748$ ) aufwiesen.

Unterschiede im viszeralen Fett hatten keinen signifikanten Einfluss auf die Harnstoffwerte. Weder auf den Harnstoffwert drei Monate nach TIPS-Anlage ( $p=0,144$ ) noch auf den Harnstoffwert 12 Monate nach TIPS-Anlage ( $p=0,940$ ).

Bei der Untersuchung des Einflusses des subkutanen Fettes zeigte sich, dass eine signifikant größere Fläche des subkutanen Fettes präinterventionell bei der Gruppe der Patienten/-innen mit gleichbleibend/ansteigendem Harnstoff im Vergleich zu der Gruppe mit fallendem Harnstoff drei Monate nach TIPS-Anlage bestand ( $p=0,033$ ) (Abb. 29).



**Abbildung 29: Unterschiede des subkutanen Fettes in  $\text{mm}^2$  bei gleichbleibendem/steigendem und fallendem Harnstoffgehalt drei Monate nach TIPS-Anlage**

Es konnte kein signifikanter Unterschied des subkutanen Fettes bei 12 Monate nach TIPS-Anlage sich unterschiedlich entwickelnden Harnstoffwerten nachgewiesen werden.

Bei der Untersuchung des Einflusses des viszeralen Fettes zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Fläche des Fettes vor der Intervention zwischen den Patienten/-innen mit gleichbleibend/fallendem und den Patienten/-innen mit ansteigendem Natriumgehalt drei Monate nach TIPS-Anlage ( $p=0,518$ ) und 12 Monate nach TIPS-Anlage ( $p=0,504$ ). Gleiches galt für das subkutane Fett bezüglich der beiden Patientengruppen mit gleichbleibend/fallendem und ansteigendem Natrium drei Monate nach TIPS-Anlage ( $p=0,778$ ) und 12 Monate danach ( $p=0,468$ ), auch hier wurden keine signifikanten Unterschiede beobachtet.

Bei der Beobachtung des Einflusses der Knochendichte auf das Kreatinin konnten zwischen den Patientengruppen keine signifikanten Unterschiede drei ( $p=0,122$ ) und 12 Monate nach TIPS-Anlage ( $p=0,321$ ) detektiert werden.

Gleiches galt für den weiteren sekundären Endpunkt Harnstoff. Die Knochendichte unterschied sich nicht signifikant zwischen den Patienten/-innen mit gleichbleibend/ansteigenden und den Patienten/-innen mit fallenden Harnstoffwerten drei Monate nach TIPS-Anlage ( $p=0,369$ ) und 12 Monate nach TIPS-Anlage ( $p=0,338$ ). Ebenso konnten bei der Beobachtung der Knochendichte keine signifikanten Unterschiede detektiert werden, wenn der Natriumwert der beiden Patientengruppen nach drei Monaten ( $p=0,986$ ) und nach 12 Monaten ( $p=0,172$ ) gleichbleibend/fallend oder ansteigend war.

### **3.3.5 Child-Pugh-Score und MELD-Score 12 Monate nach TIPS-Anlage**

Der Child-Pugh-Score kann zur Einteilung des Schweregrades der Leberzirrhose herangezogen werden. Der MELD-Score soll ebenfalls zur Einteilung des Schweregrades und anhand dessen zur Priorisierung bei Lebertransplantationen dienen. In der vorliegenden Arbeit sollte deshalb untersucht werden, ob die Körperzusammensetzung als möglicher Prädiktor für eine Veränderung des Child-Pugh-Scores und des MELD-Scores herangezogen werden könnte. Es wurden hierfür erneut zwei Patientengruppen gebildet, wobei eine Gruppe der Patienten/-innen einen abfallenden Child-Pugh-/MELD-Score und die andere Gruppe einen ansteigenden Child-Pugh-/MELD-Score hatte. Diese Gruppen wurden dann hinsichtlich der Unterschiede in Sarkopenie, Myosteatoese, Fettfläche und Osteopenie untersucht.

Dabei zeigten sich bei der Beobachtung des PMI keine signifikanten Unterschiede in den beiden Gruppen, wenn Child-Pugh-Score ( $p=0,144$ ) und MELD-Score ( $p=0,838$ ) 12 Monate nach TIPS-Anlage ansteigend oder abfallend waren. Auch der SMI unterschied sich nicht signifikant zwischen denjenigen, deren Child-Pugh-Score ( $p=0,434$ ) und MELD-Scores ( $p=0,923$ ) sich abfallend oder ansteigend verhielt.

Die Myosteatoese war ebenfalls nicht signifikant unterschiedlich bei den Patienten/-innen mit abfallendem und den Patienten/-innen mit ansteigendem Child-Pugh-Score und MELD-Score 12 Monate nach TIPS-Anlage.

Bei dem Vergleich der Myosteatoese des Musculus Psoas zwischen den Patienten/-innen mit abfallendem und ansteigendem Child-Pugh-Score ( $p=0,811$ ) und MELD-Score ( $p=0,820$ ) konnten keine signifikanten Unterschiede detektiert werden. Gleiches galt für die Myosteatoese der paravertebralen Muskulatur bei ansteigendem oder fallendem

Child-Pugh-Score ( $p=0,372$ ) und im MELD-Score ( $p=0,576$ ) 12 Monate nach TIPS-Anlage. Die Hounsfield-Einheiten des Psoas Muskels isoliert und Hounsfield-Einheiten der paravertebralen Muskulatur sind ohne signifikante Ergebnisse bezüglich des Child- und MELD-Scores.

Weiterhin von Interesse war, ob die Fettfläche als potentieller vorhersagender Parameter für den Child-Pugh-Score und/oder den MELD-Score herangezogen werden kann. Hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im viszeralen Fett bei den Patientengruppen mit abfallendem und ansteigendem Child-Pugh- ( $p=0,308$ ) und MELD-Score ( $p=0,468$ ) 12 Monate nach TIPS-Anlage. Gleiches galt für die Analyse des subkutanen Fettes. Es ergab sich weder bei Änderungen im Child-Pugh-Score ( $p=0,831$ ) noch beim MELD-Score ( $p=0,263$ ) ein signifikanter Unterschied im subkutanen Fett präinterventionell.

Überdies von großem Interesse war die Osteopenie als Prädiktor für Änderungen im Child-Pugh-Score und im MELD-Score. So konnten bei der Beobachtung der Knochendichte weder bei der Gruppe mit abfallendem oder ansteigendem Child-Pugh-Score ( $p=0,406$ ), noch bei abfallendem oder ansteigendem MELD-Score ( $p=0,395$ ) 12 Monate postinterventionell signifikante Unterschiede detektiert werden.

### **3.3.6 Flimmerfrequenz drei und 12 Monate nach TIPS-Anlage**

Die Flimmerfrequenz (engl.: Critical Flicker Frequency (CFF)) wurde etabliert, um eine Aussage über das Ausmaß der bestehenden hepatischen Enzephalopathie treffen zu können. Da diese eine weitere wichtige Komplikation bei der Leberzirrhose darstellt, sollte hier untersucht werden, ob die Körperzusammensetzung als möglicher Prädiktor für die Veränderung der CFF drei und 12 Monate nach TIPS-Anlage dienen kann. Hierzu unterteilten wir unsere Gesamtkohorte in zwei Gruppen, in die Gruppe der Patienten/-innen mit ansteigender Flimmerfrequenz und in die Gruppe der Patienten/-innen mit abfallender Flimmerfrequenz, angegeben in Hertz.

Begonnen wurde erneut mit der Analyse der Sarkopenie als möglichem vorhersagenden Faktor für die Veränderung der CFF. Dabei zeigte sich bei der Analyse des PMI zwischen den Patienten/-innen mit ansteigender und den Patienten/-innen mit abfallender Flimmerfrequenz drei Monate nach TIPS-Anlage ( $p=0,377$ ) und 12 Monate nach TIPS-Anlage ( $p=0,641$ ) kein signifikanter Unterschied. Passend dazu verhielt sich der SMI. Auch zwischen den beiden Patientengruppen mit ansteigender und abfallender Flimmerfrequenz drei Monate nach TIPS-Anlage ( $p=0,756$ ) und 12 Monate nach TIPS-Anlage ( $p=0,129$ ) waren die Unterschiede im präinterventionellen SMI nicht signifikant.

Die Myosteatose hatte ebenfalls keinen relevanten Einfluss auf die Entwicklung der Flimmerfrequenz der Patienten/-innen. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede bei dem Vergleich der Hounsfield-Einheiten des Musculus Psoas, wenn sich die Flimmerfrequenz der beiden Patientengruppen drei Monate nach TIPS-Anlage ( $p=0,850$ ) und auch 12 Monate nach TIPS-Anlage ( $p=0,814$ ) ansteigend oder abfallend zeigte. Auch in den Hounsfield-Einheiten der paravertebralen Muskulatur zeigten sich keine Unterschiede, wenn die Flimmerfrequenz drei Monate nach TIPS-Anlage ( $p=0,441$ ) und 12 Monate nach TIPS-Anlage ansteigend oder abfallend war ( $p=0,479$ ). Überdies wurde die Fettfläche als potentieller Prädiktor für Veränderungen der CFF analysiert. Hier zeigte sich bei den Patienten/-innen mit abfallender Flimmerfrequenz ein Trend hin zu höherem viszeralem Fett im Vergleich zu den Patienten/-innen mit ansteigender Flimmerfrequenz drei Monate nach TIPS-Anlage ( $p=0,062$ ). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied beim viszeralem Fett zwischen den beiden Patientengruppen bei ansteigend oder abfallender Flimmerfrequenz 12 Monate nach TIPS-Anlage ( $p=0,422$ ). Bei der Analyse des subkutanen Fettes ergab sich bei den Patientengruppen mit abfallender oder ansteigender Flimmerfrequenz weder für drei Monate nach TIPS-Anlage ( $p=0,540$ ), noch für 12 Monate nach TIPS-Anlage ( $p=0,741$ ) ein signifikanter Unterschied.

Zusätzlich betrachtet wurde die Osteopenie als Einflussfaktor auf Änderungen der Flimmerfrequenz. Doch weder bei drei ( $p=0,326$ ) noch 12 Monate nach TIPS-Anlage ( $p=0,626$ ) abfallender oder ansteigender Flimmerfrequenz konnten für die präinterventionelle Knochendichte signifikante Unterschiede detektiert werden.

### **3.3.7 Pleuraerguss drei und 12 Monate nach TIPS-Anlage**

Der Pleuraerguss ist eine weitere häufige Komplikation bei Patienten/-innen mit Leberzirrhose. Genau wie Aszites entsteht er durch einen Albuminmangel und die damit verbundene Transsudation von Wasser nach extravasal.

Von den 158 Patienten/-innen wurde bei 20 Patienten/-innen ein Pleuraerguss zwei Tage vor TIPS-Anlage detektiert und dokumentiert.

Da der TIPS auch eine Rolle bei der Behandlung dieser Komplikation spielt und mit Erfolg eingesetzt wird, wurde analysiert, ob die Sarkopenie, Myosteatose, Fettfläche und Osteopenie möglicherweise als Prädiktoren für den postinterventionellen Pleuraerguss herangezogen werden können.

Dazu klassifizierten wir Patienten/-innen, die ansprachen beziehungsweise abfallende Mengen an Pleuraerguss hatten und Patienten/-innen, die diesbezüglich nicht von der

TIPS-Anlage profitierten und somit gleichbleibende oder ansteigende Pleuraergussmengen aufwiesen.

Dabei zeigten sich bei der Beobachtung der Sarkopenie und im Speziellen des PMI, keine signifikanten Unterschiede, wenn die Menge des Pleuraergusses drei Monate ( $p=0,470$ ) und 12 Monate nach TIPS-Anlage ( $p=0,828$ ) abfallend oder gleichbleibend/ansteigend war. Auch zeigten sich beim Vergleich der beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des SMI, wenn drei Monate ( $p=0,874$ ) und 12 Monate ( $p=0,730$ ) nach TIPS-Anlage abfallende oder gleichbleibend/ansteigende Pleuraergussmengen zu verzeichnen waren.

Die Myosteatose des Musculus Psoas war ebenfalls nicht signifikant unterschiedlich bei den Patienten/-innen mit abfallenden und den Patienten/-innen mit gleichbleibend/ansteigenden Pleuraergussmengen drei ( $p=0,557$ ) und 12 Monate ( $p=0,891$ ) nach TIPS-Anlage.

Weiterhin von Interesse war, ob die Fettfläche als potentieller vorhersagender Parameter für die Pleuraergussmenge herangezogen werden kann.

Hier zeigten sich für das viszerale Fett bei den Patientengruppen mit abfallendem und gleichbleibend/ansteigendem Pleuraerguss drei Monate nach TIPS-Anlage ( $p=0,335$ ) und 12 Monate nach TIPS-Anlage ( $p=0,445$ ) keine signifikanten Unterschiede.

Gleiches galt für die Analyse des subkutanen Fettes. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied im subkutanen Fett bei dem Vergleich der Gruppen mit abfallenden und der Gruppe mit gleichbleiben/ansteigenden Pleuraergussmengen drei Monate ( $p=0,737$ ) und 12 Monate ( $p=0,360$ ) nach TIPS-Anlage.

Außerdem wurde die Osteopenie als möglicher Vorhersagewert für abfallende und gleichbleibend/ansteigende Pleuraergussmengen analysiert. Hier zeigte sich bei den Patienten/-innen mit abfallenden und gleichbleibend/ansteigenden Pleuraergussmengen drei Monate nach TIPS-Anlage kein signifikanter Unterschied in der präinterventionell gemessenen Knochendichte ( $p=0,758$ ). Es konnte jedoch ein Trend hin zu höherer Knochendichte beobachtet werden, wenn 12 Monate nach TIPS-Anlage abfallende Pleuraergussmengen festgestellt werden konnten ( $p=0,092$ ).

## 4 Diskussion

Ziel der Arbeit war die Frage, welche Rolle die Körperzusammensetzung als prognostischer Marker bei Patienten/-innen spielt, die sich aufgrund von Komplikationen, bedingt durch eine portale Hypertension, einer TIPS-Anlage unterzogen haben. Primär ging es um die Untersuchung der Sarkopenie, Myosteatose, Fettfläche und Osteopenie als mögliche Einflussfaktoren, beziehungsweise Prädiktoren für die Vorhersage der kurzfristigen Mortalität. Weiterhin wurde die Körperzusammensetzung als Prädiktor für sekundäre Endpunkte wie die Entwicklung von Aszites, notwendigen Aszitespunktionen, Albumin, Nierenparametern, Elektrolyten sowie den CHILD-Pugh- und MELD-Score untersucht.

Diese Analysen sind bedeutsam, da weiterhin nicht abschließend geklärt ist, welche Patienten/-innen am meisten von einer TIPS-Anlage profitieren. Es wird daher nach wie vor an einer Risikostratifizierung für die TIPS-Anlage geforscht, um Patienten/-innen mit einem Überlebensvorteil im Vorfeld vor der Shuntanlage zu detektieren (74).

Zuletzt erfolgte 2021 durch Bettinger et al. die Entwicklung des FIPS-Scores, mit dessen Hilfe Patienten/-innen mit schlechter Prognose nach TIPS-Implantation detektiert werden sollte (75).

Nun sollten die Analyse der Körperzusammensetzung als mögliche Risikostratifizierung bei TIPS-Anlage dienen.

### 4.1 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv beinhaltete männliche und weibliche Patienten/-innen mit TIPS-Anlage, wobei deren medianes Alter bei 60 Jahren lag. Insgesamt wurden 68 weibliche Patientinnen und 90 männliche Patienten in die Untersuchungen eingeschlossen. Auffallend ist, dass deutlich mehr Patienten/-innen mit TIPS-Anlage männlichen Geschlechts waren. Eine ähnliche Verteilung zeigte sich in dem initialen Gesamtkollektiv von 468 Patienten/-innen mit einer TIPS-Anlage am Universitätsklinikum Düsseldorf im Zeitraum vom 09.05.2005 bis 21.07.2020. Hier waren ebenfalls deutlich mehr Patienten/-innen männlich, nämlich 294. Es stellte sich die Frage, warum sich insgesamt mehr männliche Patienten einer TIPS-Anlage unterzogen. Dies könnte damit zusammenhängen, dass der Großteil der Patienten/-innen mit TIPS-Anlage eine TIPS-Anlage auf dem Boden einer alkoholbedingten Leberzirrhose bekam. Die Annahme bestätigte sich bei Durchsicht des Gesamtkollektivs. Hier erhielten insgesamt 63% der 468 Patienten/-innen eine TIPS-Anlage aufgrund einer alkoholbedingten Leberzirrhose

als Grunderkrankung. Auch bei den Patienten/-innen, bei denen eine Computertomographie vor TIPS-Anlage durchgeführt wurde, erhielten 90 Patienten/-innen von 158 Patienten/-innen eine TIPS-Anlage bei alkoholisch bedingter Leberzirrhose. Von diesen 90 Patienten/-innen waren 58 Patienten männlich, wohingegen nur 32 Patientinnen weiblich waren. Beschrieben ist bereits, dass Frauen im Vergleich zu Männern geringere Mengen Alkohol trinken und weniger häufig ein problematisches Konsumverhalten aufweisen (76).

Man könnte daraus schließen, dass das vorliegende Patientenkollektiv also ein guter Repräsentant für alle Patienten/-innen mit TIPS-Anlage beziehungsweise TIPS-Anlage bei Leberzirrhose sein könnte. Als nächstes ist zu diskutieren, dass für die vorliegenden Ergebnisse bei der Messung der Sarkopenie immer zwei Repräsentanten analysiert wurden. Zum einen der PMI und zum anderen der SMI. Der PMI ist dabei das Ergebnis der Messung des isolierten Psoasmuskels, wohingegen der SMI die Summe der Muskulatur aus der gesamten paravertebralen Muskulatur auf Höhe des dritten Lendenwirbelkörpers darstellt. Beide Indices sollen auf der Höhe des dritten Lendenwirbelkörpers am ehesten der Gesamtmasse der Muskulatur entsprechen (72). Es gibt jedoch verschiedene Meinungen dazu, ob der Psoas Muskel alleine die Gesamtmuskelfläche widerspiegeln kann, um eine Aussage über das Ausmaß der Sarkopenie zu treffen können. Festgehalten werden kann zumindest, dass die Messung des Psoasmuskels alleine wesentlich weniger Zeit beansprucht als die Messung der gesamten Muskulatur auf Höhe von LWK 3. Auch variiert er bei Veränderung der körperlichen Belastung und kann somit sicherlich eine grobe Entwicklungsrichtung hinsichtlich Veränderungen der Sarkopenie wiedergeben. Jedoch konnte zumindest bei Messungen von Patienten/-innen mit Ovarialkarzinom festgestellt werden, dass die Messungen des Psoasmuskels alleine im Vergleich zur Messung der gesamten Muskelmasse keine verlässliche Darstellung von Muskelverlusten ergibt (77).

Im Gegensatz dazu beschreiben Jones et al., dass Messungen des Psoasmuskels isoliert signifikant mit Messungen der gesamten lumbalen Muskulatur korrelieren (78). Um die Ergebnisse so genau wie möglich herausarbeiten zu können, wurden zur Analyse der Sarkopenie hier beide Indices verwandt. So kann direkt geprüft werden, ob beide sich zueinander ähnlich verhalten und damit das entsprechende Ergebnis nochmal untermauert werden. Ähnlich verfahren wurde mit der Darstellung der Myosteatose. Auch hier wurde isoliert die Hounsfield-Einheit des Psoasmuskels und die Hounsfield-Einheit der gesamten paravertebralen Muskulatur auf Höhe des dritten Lendenwirbelkörpers gemessen. Auch hier wurde im Vorfeld von Rollins et al. untersucht, ob der Psoasmuskel alleine die Strahlungsdämpfung und damit Myosteatose des/r Patienten/-in genauso adäquat darstellen kann, wie die gesamte

paravertebrale/lumbale Muskulatur. Dabei zeigte sich, dass die Strahlungsdämpfung auf Höhe des LWK 3 der gesamten lumbalen Muskulatur positiv mit der des isolierten Psoasmuskels korreliert. Nichtsdestotrotz wurde hier eine große Variabilität der Ergebnisse beobachtet (79).

Aus diesem Grund wurden in der vorliegenden Arbeit die Myosteatose anhand beider, zum einen der Hounsfield-Einheit des Psoasmuskels und zum anderen der gesamten paravertebralen/lumbalen Muskulatur untersucht. Dies diente dazu, allumfassend Aufschluss über die vorliegende Ausprägung der Myosteatose zu erhalten.

Auf der anderen Seite musste bei den Ergebnissen zur Sarkopenie und Myosteatose mit jeweils zwei auszumessenden Repräsentanten von möglicherweise mehr Fehlermessungen ausgegangen werden.

Beginnend mit dem Vergleich der Geschlechter hinsichtlich der Sarkopenie, konnte gezeigt werden, dass die männlichen Patienten des Kollektivs ein geringeres Ausmaß an Sarkopenie hatten, sie wiesen einen höheren SMI und PMI als die weiblichen Patientinnen auf. Dies war zu erwarten, da bereits nachgewiesen wurde, dass Männer eine deutlich größere Masse an Skelettmuskulatur als Frauen haben (80).

Bereits mit Beginn der Pubertät zeigt sich bei männlichen Jugendlichen eine größere Muskelmasse. Besonders ausgeprägt zeigen sich Unterschiede der Muskelmasse beider Geschlechter am Oberkörper (81).

Die Unterschiede waren sowohl bei der Messung des PMI als auch bei der des SMI bei dem Vergleich der Geschlechter signifikant.

Bei der Untersuchung der Myosteatose zeigte sich bei männlichen Patienten ein geringeres Ausmaß gegenüber dem weiblichen Geschlecht. Die höhere Hounsfield-Einheit des Psoasmuskels im männlichen Kollektiv im Vergleich zu den Frauen bestätigte dies. Allerdings muss dabei beachtet werden, dass es sich um Patienten/-innen zwischen 16 und 89 Jahren handelte, sodass schon durch das stark differierende Alter von einer unterschiedliche Muskelmasse auszugehen ist. Nachgewiesenermaßen nimmt die Prävalenz der Myosteatose bei gesunden Patienten/-innen mit dem Alter zu (82).

Es ist davon auszugehen, dass die Zunahme der Myosteatose in positiver Korrelation zum Alter nicht nur bei gesunden Patienten/-innen, sondern auch bei Patienten/-innen mit TIPS-Anlage vorzufinden ist, vielleicht sogar in stärker ausgeprägter Form.

Während des Alterungsprozesses wurde sogar beobachtet, dass es zu einer Umverteilung des subkutanen Fettes hin zu vermehrt intra- und intermuskulären Fettansammlungen kommt (82).

Bei dem Vergleich der Fläche des viszeralen Fettes konnte beim vorliegenden Kollektiv bestätigt werden, dass Männer mehr viszerales Fett aufwiesen als Frauen. Dass Männer generell dazu neigen, mehr Fett im Bereich des Rumpfes und Bauches anzusammeln als Frauen, wurde bereits beschrieben (81).

Weiterhin wurde die Osteopenie bei unseren männlichen und weiblichen Patienten/-innen untersucht. Es konnte nachgewiesen werden, dass die männlichen Patienten eine höhere Knochendichte als die weiblichen Patientinnen haben. Dies ist nicht verwunderlich, denn bekanntermaßen verfügen gesunde Männer über eine höhere Knochendichte als gesunde Frauen (83).

## **4.2 Primäre Endpunkte**

### **4.2.1 Körperzusammensetzung als Prädiktor für die zehn- und 30-Tages-Letalität**

Zunächst wurde untersucht, ob die Körperzusammensetzung und damit insbesondere die Sarkopenie, Myosteaose, Fettfläche und Osteopenie Einfluss auf die 10-Tages-Letalität der Patient/-innen mit TIPS-Anlage haben. Die Sarkopenie gilt heutzutage als großes Gesundheitsproblem bei Erwachsenen, insbesondere bei älteren Patienten/-innen, da sie mit einem höheren Hospitalisierungsrisiko und erhöhten Gesundheitskosten sowie verlängerter postoperativer Liegedauer einhergeht (61, 62). Sie habe einen signifikanten Einfluss auf gesundheitsbezogene Ereignisse, insbesondere bei älteren und Tumorpatienten/-innen (84). Beaudart et al. bezeichnen die Sarkopenie als geriatrisches Syndrom mit negativen Folgen für die Gesundheit der gesamten Öffentlichkeit (85). Sie geht mit schwerwiegenden gesundheitlichen Problemen und Auswirkungen auf die Lebensqualität einher, aber insbesondere ist sie mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität verbunden (86). Dies bestätigte sich auch bei dem vorliegenden Patientenkollektiv mit TIPS-Anlage in Bezug auf die Letalität. Hier konnte nachgewiesen werden, dass je höher das Ausmaß der Sarkopenie war, desto höher war nicht nur die 10-, sondern auch die 30-Tages Letalität. Interessanterweise zeigte sich bei den vorliegenden Ergebnissen bei der Analyse der Sarkopenie als Prädiktor für die 10-Tages Letalität, nicht nur ein signifikantes Ergebnis hinsichtlich des isoliert gemessenen Musculus Psoas, sondern das signifikante Ergebnis konnte noch einmal bestätigt und untermauert werden durch den SMI als Sarkopenie-Prädiktor für die 10-Tages-Letalität.

Im Child-Pugh-Score, welcher durch Child und Turcotte entwickelt wurde, wurde der Ernährungszustand durch die Hinzunahme des Albumins inkludiert. Denn eine Hypoalbuminämie ist ein Parameter für eine vorliegende Mangelernährung (87).

Und hier bestätigt sich bereits im Hinblick auf die 10-Tages-Letalität, dass die Körperzusammensetzung als Prädiktor, scheinbar nicht nur für Patienten/-innen mit Leberzirrhose, sondern für Patienten/-innen mit TIPS-Anlage von Bedeutung ist. Dabei darf nicht vergessen werden, dass das vorliegende Patientenkollektiv zwar recht klein war, sich jedoch bereits im Hinblick auf Geschlechterunterschiede und Altersunterschiede als repräsentativ gezeigt hat.

Es konnte nachgewiesen werden, dass Patienten/-innen mit Leberzirrhose generell von einem Zugewinn an Muskulatur alleine profitieren. Deshalb sollte der Aspekt der körperlichen Betätigung, die damit verbundene Zunahme der Muskelmasse, und gleichzeitig höhere Überlebenswahrscheinlichkeit, auch bei Patient/-innen vor TIPS-Anlage nicht außer Acht gelassen werden (88). In Anbetracht der hier vorliegenden Ergebnisse, kann deshalb nochmal untermauert werden, wie wichtig der Ernährungszustand und damit die Malnutrition bei Patienten/-innen im Allgemeinen und im Besonderen mit TIPS-Anlage ist. Von Yao et al. wurde 2018 ebenfalls die Relevanz einer zielgerichteten Ernährung bei Patienten/-innen mit Leberzirrhose betont, denn sie nimmt Einfluss auf Komplikationen und die Überlebensrate. Eine frühzeitige diätetische Behandlung sollte bei Patienten/-innen mit Leberzirrhose zum Standard werden (25).

Dies bestätigten auch die ausgewerteten Daten, denn ein höheres Maß an Sarkopenie ging hier bei den Patienten/-innen mit einer höheren 10-Tages und sogar 30-Tages-Letalität einher. So kann aus den vorliegenden Ergebnissen auf einen behandlungsrelevanten Aspekt geschlossen werden: Eine forcierte diätetische Behandlung präinterventionell könnte ebenso zu einer geringeren Letalität nach TIPS-Anlage führen. Passend dazu ist bereits beschrieben, dass es bei präinterventioneller Malnutrition bei Patienten/-innen mit Leberzirrhose nach TIPS-Anlage zu einer Zunahme des Gewichts und auch zu einer Besserung des Ernährungszustands kommt, was wiederum das Risiko für Komplikationen wie Aszites reduziert und damit außerdem zu einer Verlängerung des Überlebens führen kann (89).

Daraus könnte man schlussfolgern, dass eine bessere präinterventionelle Therapie der Malnutrition die Letalität nach TIPS-Anlage ebenso beeinflusst.

Es wurde bereits eine Korrelation zwischen Leberzirrhose und Muskelmasse beobachtet. Bei Patienten/-innen mit einer Leberzirrhose kommt es zu einer beeinträchtigten und verminderten Proteinbiosynthese. Die Leberzirrhose führt zu einem gesteigerten Verbrauch und damit zu einem Verlust an Muskelmasse (90).

Es konnte auch bereits darauf hingewiesen werden, dass durch die TIPS-Anlage im Verlauf eine Zunahme der Muskelmasse erzielt werden konnte (89). Aufgrund des hohen heutigen Stellenwertes der Sarkopenie wird deshalb davon ausgegangen, dass sie auch bei der Vorhersage der kurzfristigen Letalität bei Patienten/-innen mit TIPS-Anlage von großer Bedeutung sein könnte. Der genaueren Betrachtung der Sarkopenie unseres Patientenkollektivs dienten daher der SMI und der PMI. Es wurden beide Indices verwendet, um eine noch bessere Repräsentanz der Gesamtmuskelmasse bieten zu können. Aufgrund der hohen derzeitigen Relevanz wurden die Auswirkungen der Sarkopenie bereits in vielen Arbeiten beleuchtet. Sie ist nicht nur Marker für den Verlust von Muskelmasse und -funktionalität, sondern geht auch mit erhöhtem oxidativen Stress, chronischen Entzündungen und Einfluss auf den Ernährungszustand und die körperliche Aktivität einher (91).

Sie ist deshalb von besonderer Bedeutung bei dem hier untersuchten Patientenkollektiv. Die Patienten/-innen leiden zum Großteil bereits an Malnutrition, umso wichtiger ist es, die beeinflussenden Faktoren zu detektieren und positiv beeinflussen zu können. Es konnte bereits gezeigt werden, dass sich durch die TIPS-Anlage die Malnutrition nachweislich verbessert (92).

Auch konnte bestätigt werden, dass es nach TIPS-Anlage zu einer Veränderung von Gewicht und BMI (Body Mass Index) kommt. Gewicht und BMI nahmen nach TIPS-Anlage um bis zu 3,4% zu (93).

Damit könnte eine Regredienz der Sarkopenie und damit auch eine geringere Letalität einhergehen. Zudem könnte man durch die bessere Behandlung der Sarkopenie vor der TIPS-Anlage die Letalität nach TIPS-Anlage verbessern. Und möglicherweise könnte man durch die hier vorliegenden Ergebnisse den Weg dazu ebnen, dass eine im Vorfeld bestimmte Körperzusammensetzung Aufschluss über die Letalität nach TIPS-Anlage geben könnte. Damit können die vorliegenden Daten einen Hinweis darauf liefern, dass die Sarkopenie als prädiktiver Wert für die Vorhersage der kurzfristigen Mortalität bei Patienten/-innen mit TIPS-Anlage herangezogen werden kann. Es konnte hier nachgewiesen werden, dass die Muskelmasse, der damit einhergehende Verlust der Muskelfunktion und deren frühzeitige Erkennung von großer Bedeutung auch für Patienten/-innen mit TIPS-Anlage sind. Mit der Frage, ob die präinterventionelle Optimierung der Ernährung zur Verbesserung der Ergebnisse nach TIPS-Anlage beiträgt, beschäftigten sich unter anderem bereits 2020 Chiang et al., hier wird allerdings darauf hingewiesen, dass weitere Forschungsarbeiten dazu erforderlich sind (94).

Sollten sich also Patienten/-innen mit einer notwendigen TIPS-Anlage vorstellen, so ist es wahrscheinlich von großem Vorteil, wenn direkt bei der Erstvorstellung eine forcierte diätetische Therapie eingeleitet wird. Diese könnte bereits während der weiteren

präinterventionellen Untersuchungen durchgeführt werden. Nicht nur deshalb, weil bereits nachgewiesen werden konnte, dass die Sarkopenie isoliert auch mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität sowie insbesondere schlechteren Ergebnissen nach Lebertransplantation einhergeht (95), sondern weil anhand der vorliegenden Ergebnisse davon ausgegangen werden kann, dass die präinterventionelle Sarkopenie eben auch relevant für die Letalität nach TIPS-Anlage ist.

Da die Ultima Ratio bei Patienten/-innen mit Leberzirrhose und ihren Komplikationen die Lebertransplantation ist, ist dies natürlich ein weiterer wichtiger Gesichtspunkt, der die Behandlung der Sarkopenie nochmal weiter in den Vordergrund rücken sollte (5).

Aber die Sarkopenie ist nicht nur relevant bei Patienten/-innen mit TIPS-Anlage, sondern rückt immer mehr in den Fokus der heutigen Forschung. So ist die Sarkopenie ebenso bei Patienten/-innen mit Krebserkrankungen höher als bei gesunden Patienten/-innen; und es bestätigte sich, dass sie beispielsweise mit einem schlechteren Gesamtüberleben bei Patient/-innen mit gastrointestinalen und kolorektalen Karzinomen einhergeht (96).

Ein Verlust an Muskelmasse und, damit korrelierend, die Verringerung des Volumens der Psoas-Muskulatur isoliert oder der gesamten Muskulatur auf Höhe des dritten Lendenwirbelkörpers, scheinen also für viele Erkrankungen bereits eine relevante prognostische Bedeutung zu haben und sollten deshalb auch bei Patienten/-innen mit Leberzirrhose nicht vergessen werden. Interessanterweise konnte bei diesen Patienten/-innen zumindest nach TIPS-Anlage gezeigt werden, dass die TIPS-Anlage zu Beginn zu einer Zunahme von Gewicht und BMI führt. Nach 36 Monaten jedoch konnte kein signifikanter Unterschied zwischen Gewicht und BMI vor und nach TIPS-Anlage nachgewiesen werden. Patienten/-innen profitieren also in Bezug auf den körperlichen Gesamtzustand zunächst von der TIPS-Anlage (93).

Das hier vorliegende Patientenkollektiv wurde jedoch diesbezüglich nicht bis zu 36 Monate nachbeobachtet. Zu wenig postinterventionelle Computertomographien und damit zu wenig Möglichkeiten zur Verlaufskontrolle der Körperzusammensetzung nach TIPS-Anlage wurden durchgeführt. Deshalb hat die Sarkopenie zwar einen Einfluss auf die kurzfristige Letalität, wir wissen jedoch nicht, inwieweit die Sarkopenie sich als Prädiktor für die langfristige Letalität eignen könnte und ob sie einen signifikanten Einfluss hat.

Aber nicht nur die Sarkopenie wurde auf ihren möglichen vorhersagenden Wert bei Patienten/-innen mit TIPS-Anlage untersucht. Auch die Myosteatose wurde als Prädiktor für die 10- und 30-Tages-Letalität analysiert. Denn schon in einer aktuellen Studie aus dem Jahr 2022 konnte nachgewiesen werden, dass die Sarkopenie und die Myosteatose, wenn sie gleichzeitig vorkamen, eine höhere Mortalität verursachten; die

alleinige Myosteatoze war aber ebenfalls bereits als Prädiktor für die Sterblichkeit detektiert worden (97).

Deshalb wurde die Myosteatoze hier noch einmal genauer betrachtet. Auch bei diesen Analysen wurde die Myosteatoze mittels Hounsfield-Einheiten des Musculus Psoas isoliert und durch die Hounsfield-Einheiten der gesamten lumbalen Muskulatur betrachtet. Dies sollte in den vorliegenden Ergebnissen zu einer genaueren Abschätzung des intra- und intermuskulären Fettes dienen. Anhand der oben dargestellten Ergebnisse konnte gezeigt werden, dass die Myosteatoze als Prädiktor für die 10-Tages-Letalität dienen könnte. Die Myosteatoze ist bereits in anderen aktuellen Arbeiten thematisiert worden. Es konnte gezeigt werden, dass die Myosteatoze negativ mit dem Gesamtüberleben korreliert und auch die Komplikationen einer Grunderkrankung aggraviert (63).

So wurden unter anderem die Auswirkungen der Myosteatoze auf Komplikationen und Langzeitüberleben nach radikaler operativer Therapie bei Ösophagus- und Magenkarzinomen überprüft. Und auch hier ging die Myosteatoze mit einem geringeren Langzeitüberleben und einem erhöhten Risiko für Komplikationen einher (64).

Aber auch bei Patienten/-innen mit anderen Karzinomen wurde ein höheres Sterberisiko bei höherem Maß an Myosteatoze nachgewiesen: So zeigte eine Studie ein schlechteres Outcome bei Patienten/-innen, die eine Myosteatoze aufwiesen in Bezug auf das hepatozelluläre Karzinom, Karzinome des gesamten Magen-Darm-Traktes und gynäkologische Tumore. Im Besonderen wurde die Bewertung der Fettinfiltration des Muskels als wichtiger prognostischer Marker bei Tumorpatienten/-innen angesehen (98).

Die vorliegenden Ergebnisse zeigten, dass die Myosteatoze als Prädiktor für die 10- und 30-Tages-Letalität nach TIPS-Anlage dienen könnte. So konnte hier nachgewiesen werden, dass ein geringeres Ausmaß der Myosteatoze (die Hounsfield-Einheiten des Musculus Psoas) einen Trend hin zu einer geringeren 10-Tages- und eine signifikant geringere 30-Tages-Letalität zeigte. Interessanterweise zeigte sich dieses Mal, dass nur die Myosteatoze, welche durch die Messung des Psoasmuskels isoliert repräsentiert wurde, einen prädiktiven Wert hatte.

Die gesamte paravertebrale Muskulatur beziehungsweise ihre Myosteatoze scheint nicht als Prädiktor geeignet zu sein. Denn es zeigte sich kein signifikanter Unterschied oder beobachtbarer Trend in der 10- und 30-Tages-Letalität zwischen den Gruppen mit geringerer oder höherer präinterventioneller Myosteatoze der paravertebralen Muskulatur.

In meinen Ergebnissen hatte die Myosteatoze des Musculus Psoas einen signifikanten Einfluss auf die 30-Tages-Letalität nach TIPS-Anlage und bei niedrigerer 10-Tages-

Letalität konnte zumindest ein Trend hin zu geringerer Myosteatoze des Musculus Psoas bei Patienten/-innen mit TIPS-Anlage nachgewiesen werden.

Damit kann die Myosteatoze des Musculus Psoas zumindest hier deutlich als prädiktiver Wert für die Vorhersage der 30-Tages-Letalität detektiert werden.

Es gilt hierbei zu diskutieren, warum die Myosteatoze des Musculus Psoas hier andere Ergebnisse lieferte als die Myosteatoze der gesamten paravertebralen Muskulatur.

Und diese Diskussion ist nicht neu, denn es wurde bereits beschrieben, dass die Art und Weise der Messung der Myosteatoze erheblichen Einfluss auf die Ergebnisse haben kann. So kann sie differieren abhängig von der gemessenen Muskelgruppe oder Region, anhand derer sie bestimmt wird und dadurch die Interpretation der Ergebnisse erheblich beeinflussen (99).

Generell lässt sich festhalten, dass die Computertomographie in der Vergangenheit zumindest am häufigsten zur Analyse der Myosteatoze eingesetzt wurde, um die Strahlungsdämpfung der Muskulatur und damit deren Fettgehalt zu bestimmen. Der Fettgehalt in der Muskulatur lässt sich jedoch nur mit Einschränkungen durch sie bestimmen und es besteht weiter grundsätzlich der Bedarf nach einer schnellen, gut anwendbaren und validen Methode, die Myosteatoze zu beurteilen (100).

Deshalb wäre zu überlegen, ob eine Bestimmung der Myosteatoze des Musculus Psoas im Voraus einer TIPS-Anlage von Relevanz wäre, um einen Prognosemarker für TIPS-Anlagen beziehungsweise die Letalität nach TIPS-Anlagen zu generieren. Letztendlich würde allerdings bei Patienten/-innen mit einem höheren Grad an Myosteatoze bei den bestehenden Indikationen beziehungsweise Komplikationen (Ösophagusvarizenblutung, therapierefraktärer Aszites) trotz präinterventioneller Myosteatoze eine TIPS-Anlage durchgeführt werden. Da auch bei chirurgischen Interventionen bei Patienten/-innen nachgewiesen werden konnte, dass eine Verbesserung des Energiedefizits und eine Verhinderung von Gewichtsverlust und damit Erhaltung oder Wiederherstellung der Leistungsfähigkeit perioperativ notwendig sind, kann man jedoch zumindest davon ausgehen, dass eine präinterventionelle Therapie der Myosteatoze sinnvoll wäre (101).

Dies zeigte sich auch bei der Untersuchung des Einflusses der Myosteatoze bei orthotopen Lebertransplantationen. Hier wurden eine signifikant höhere Komplikationsrate und auch längere Krankenhausaufenthalte durch ein höheres Maß an Myosteatoze verursacht (65). Überdies wurde gezeigt, dass Patienten/-innen mit Myosteatoze ein höheres Risiko bei Allotransplantation der Leber und häufiger einen tödlichen Verlauf zeigten (102).

Allerdings stellt sich als nächstes die Frage, ob man eine vor TIPS-Anlage bestehende Myosteatose vor der Intervention überhaupt ausreichend therapieren kann. Denn zur Behandlung einer vorliegenden Malnutrition, und damit Therapie einer vorliegenden Myosteatose, wäre eine intensive Ernährungstherapie in Kombination mit Bewegung und Rehabilitationsmaßnahmen notwendig. Dies ist jedoch in der Regel in einer akuten Erkrankungssituation kontraindiziert (103).

Auch bleibt zum Beispiel bei der Indikation der Ösophagusvarizenblutung und dem Early-TIPS keine Zeit, um weitreichende Ernährungstherapien im Vorfeld durchzuführen. Daher stellt sich die Frage, zu welchem Zeitpunkt eine intensive Ernährungstherapie bei Patienten/-innen mit TIPS-Anlage durchführbar wäre und dann wiederum, wie lange es brauchen würde, bis diese Erfolge zeigt. Dieser Zeitraum sollte jedoch nicht abgewartet werden, wenn eine TIPS-Anlage indiziert ist.

Festhalten lässt sich, dass ein Screening auf Mangelernährung bei Erstvorstellung beziehungsweise Krankenhausaufnahme und eine adäquate multimodale Therapie fester Bestandteil der Versorgung werden sollten (104).

Kritisch zu sehen ist bei den vorliegenden Ergebnissen, dass die Letalität nur bis zu 30 Tage nach TIPS-Anlage beobachtet wurde. Überdies ist die Zahl der Patienten/-innen, bei denen Eintritt und Datum des Todes bekannt war, gering. Insgesamt waren von 158 Patienten/-innen 10 Patienten/-innen nach 30 Tagen verstorben. Bei 21 von 158 war nicht bekannt, ob sie innerhalb der ersten 30 Tage verstarben. Denn viele Patienten/-innen sind nicht zu ihren Kontrollvorstellungen erschienen. Nichtsdestotrotz kann hier eine definitive Auswirkung der Myosteatose des Musculus Psoas auf die 30-Tages-Letalität bei Patienten/-innen mit TIPS-Anlage bestätigt werden.

Interessanterweise konnte festgestellt werden, dass sich das subkutane und das viszerale Fett nicht als mögliche Prädiktoren der 10- oder 30-Tages-Letalität nach TIPS-Anlage eignen. Dies ist verwunderlich, denn es gibt Analysen, die bereits das Überwiegen des viszeralen Fettes im Verhältnis zum subkutanen Fett beispielsweise bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen als erhöhtes Todesrisiko einschätzen (105).

Dabei ist allerdings eher von langfristigen Auswirkungen auszugehen. Überdies konnte festgestellt werden, dass eine positive Korrelation zwischen bakterieller Überbesiedlung des Darms und viszeralem Fett besteht (106).

Vorbekannt ist die bakterielle Überwucherung des Darms (SIBO) bei Patienten/-innen mit Leberzirrhose sehr häufig. Die SIBO (Spectrum Of Small Intestinal Bacterial Overgrowth), das Spektrum der bakteriellen Überwucherung des Dünndarms, ist bekannt als Ursache für Malabsorption, Gewichtsverlust und Ernährungsstörungen. Sie wird unter anderem bei Patienten/-innen mit chronischen Lebererkrankungen beschrieben (107).

Die Symptome sind vielfältig und beinhalten Diarrhoe, Meteorismus und Völlegefühl. Die Diagnose wird anhand von Dünndarmaspiraten und einer Dünndarmkultur gestellt. Da dies eine invasive Maßnahme darstellt, kann eine indirekte Diagnose über einen Atemtest gestellt werden (108).

Bei Patienten/-innen mit Leberzirrhose wird die SIBO verursacht durch eine eingeschränkte Darmmotilität und Transitzeit der Nahrung. Aus diesem Grund treten im Verlauf häufiger die Komplikationen der spontan bakteriellen Peritonitis und der hepatischen Enzephalopathie auf, da durch die SIBO Bakterien in das Blut gelangen (109).

Dies kann bedeuten, dass bei höherem Grad an viszeralem Fett häufiger die Komplikation einer spontan bakteriellen Peritonitis auftritt und dadurch wiederum ein höheres Letalitätsrisiko mit höherem Grad an viszeralem Fett bei Patienten/-innen mit Leberzirrhose und TIPS-Anlage einherginge. Jedoch ist auch hier kritisch zu betrachten, dass bei dem vorliegenden Patientenkollektiv lediglich die Letalität innerhalb der ersten 30 Tage nach TIPS-Anlage untersucht wurde. Dieser Zeitraum ist vermutlich zu kurz.

In der vorliegenden Arbeit wurde ebenfalls der Zusammenhang der Osteopenie auf die 10- und 30-Tages-Letalität nach TIPS-Anlage untersucht. Eine Leberzirrhose ist bekanntermaßen mit einer Osteopenie assoziiert (110).

Nun sollte die Osteopenie als möglicher Prädiktor für die 10- und 30-Tages-Letalität bei Patienten/-innen nach TIPS-Anlage untersucht werden. Es zeigte sich jedoch in den vorliegenden Ergebnissen kein Zusammenhang, wobei zu berücksichtigen ist, dass das Patientenkollektiv relativ klein und der Beobachtungszeitraum kurz waren. Überdies ist bekannt, dass die Messung der Knochendichte durch vorliegenden Aszites verfälscht werden kann (111, 112).

Es gibt jedoch Hinweise darauf, dass die Prävalenz der Osteopenie als Komplikation ebenso häufig wie die portale Hypertension und Aszites bei Patienten/-innen mit Leberzirrhose ist. Und sie habe, genauso wie die Mangelernährung, eine immense prognostische Relevanz bei der Komplikationsrate und der damit verbundenen Letalität (113).

## **4.3 Sekundäre Endpunkte**

### **4.3.1 Körperzusammensetzung als Prädiktor der portalen Drucksenkung**

Weiterhin wurde die präinterventionelle Sarkopenie, Myosteatose, Fettfläche und Osteopenie als Prädiktor der portalen Drucksenkung analysiert. Bei der Untersuchung

der portalen Drucksenkung in Abhängigkeit vom präinterventionellen viszeralen Fett konnte eine Korrelation nachgewiesen werden. Bereits bekannt ist, dass der TIPS die Senkung des portalen Drucks erzielen soll (114). Beschrieben sind Senkungen des Pfortaderdrucks um bis zu 28,92% und gleichzeitig die Senkung des portalen und des Venendurchmessers im Splanchnicusgebiet (115).

Die Drucksenkung war beschrieben als Druckdifferenz vor und nach TIPS-Anlage. Es wurde nun untersucht, inwieweit das präinterventionelle viszerale Fett Einfluss auf die Drucksenkung hat. Es zeigte sich hier, dass eine höhere Drucksenkung bei Patienten/-innen mit weniger präinterventionellem viszeralem Fettanteil erzielt wurde und damit eine negative Korrelation bestand.

Bei der ersten Generation der TIPS-Stents konnte keine nachträgliche Druckadjustierung vorgenommen werden. Eine zu hohe Drucksenkung führt jedoch zu gehäufter postinterventioneller hepatischer Enzephalopathie (116). Die Schwierigkeit bestand darin, den Druck zwar ausreichend zu senken, um Komplikationen wie Aszites und Ösophagusvarizenblutungen zu reduzieren, auf der anderen Seite jedoch, das Auftreten einer hepatischen Enzephalopathie durch zu ausgeprägte Drucksenkung zu verhindern. Mittlerweile ist jedoch eine nachträgliche Druckanpassung möglich.

Die Anzahl an adipösen Patienten/-innen mit einer NASH als Ursache der Leberzirrhose hat zugenommen. Diätetische Interventionen mit Verbesserung der Ernährung und erhöhter körperlicher Aktivität sollten deshalb unbedingt mit in den Behandlungsalgorithmus aufgenommen werden (117).

In der Realität und in der Behandlung wird dieser Aspekt jedoch aktuell weiterhin nachrangig behandelt. Eine wichtige Rolle spielt das viszerale Fett: Vor allem das viszerale Fett besitzt mehr Entzündungszellen und Immunzellen und weist eine größere Insulinresistenz auf als das subkutane Fett. Außerdem ist das viszerale Fett allgemein mit einer höheren Letalität verbunden (118).

Aus diesem Grund ist davon auszugehen, dass es auch bei Patienten/-innen mit TIPS-Anlage eine Rolle spielt. Nicht außer Acht zu lassen ist, dass die Sarkopenie mit einer generellen Zunahme des Fettes korreliert (sarkopenische Adipositas) (119).

Da bereits in der vorliegenden Arbeit nachgewiesen wurde, dass die Sarkopenie die kurzfristige Letalität nach TIPS-Anlage erhöht, könnte daraus geschlossen werden, dass ein höherer Anteil von Fettgewebe ebenso mit einer erhöhten Letalität und Komplikationen nach TIPS-Anlage einhergeht. Ronald et al. untersuchten 2020, ob die Sarkopenie und das Vorliegen einer ausgeprägten Adipositas einen Einfluss auf die Letalität nach TIPS-Anlage hat, dieser Verdacht bestätigte sich (120).

In der vorliegenden Arbeit konnte jedoch kein signifikanter Zusammenhang zwischen viszeralem und subkutanem Fett und der 10- und 30-Tages Letalität bei Patienten/-innen mit TIPS-Anlage gezeigt werden.

#### **4.3.2 Körperzusammensetzung als Prädiktor für die postinterventionelle Aszitesmenge und Aszitespunktionen**

Weiterhin wurde die Körperzusammensetzung als Prädiktor für sekundäre Endpunkte wie die Entwicklung von Aszites analysiert. Eine größere Menge an Aszites und Aszitespunktionen sind bekannterweise verantwortlich für ein erhöhtes Sterberisiko (121). Unter anderem Ebadi et al. konnten rezidivierenden Aszites als Prädiktor für eine erhöhte Sterblichkeit erkennen (97).

Es erfolgte deshalb zunächst die genauere Betrachtung des Einflusses der Sarkopenie auf die Aszitesmenge und die Menge an notwendigen Aszitespunktionen. Interessanterweise zeigte sich, dass Patienten/-innen, mit gleichbleibendem/ansteigendem Aszites drei Monate nach TIPS-Anlage vor der TIPS-Anlage weniger Sarkopenie aufwiesen. Der Aszites war gleichbleibend/ansteigend, wenn vor TIPS-Anlage ein höherer PMI und SMI bestand. Postinterventionell waren gleichbleibend/mehr Aszitespunktionen notwendig, wenn die Patienten/-innen vor TIPS-Anlage einen höheren PMI und SMI hatten. Die Unterschiede zwischen den Patientengruppen waren drei Monate nach TIPS-Anlage signifikant. PMI und SMI verhielten sich wie die Sarkopenie. Dies widerspricht der bisherigen Literatur von Sarkopenie bei Patienten/-innen mit Leberzirrhose. Hier hatten Patienten/-innen mit Sarkopenie erwartungsgemäß ein niedrigeres Serumalbumin und eine höhere Inzidenz von Aszites (122). Die Sarkopenie alleine erwies sich bereits als prädiktiver Faktor für eine Dekompensation mit Aszites bei Patienten/-innen mit Leberzirrhose ohne TIPS-Anlage (123).

Es sind jedoch folgende Punkte zu berücksichtigen: Die Sonographien wurden von unterschiedlich erfahrenen Ärzten/-innen durchgeführt. Es erfolgte keine absolute Messung der Menge des Aszites. Es wurde lediglich unterschieden zwischen wenig, viel und massiv Aszitesflüssigkeit. Zudem korreliert die Aszitesmenge alleine nicht unbedingt mit dem Krankheitsstadium (Child-Pugh-Score). Darüber hinaus wurde gleichbleibender/ ansteigender Aszites in einer Gruppe zusammengefasst und dem abnehmenden Aszites gegenübergestellt. Dabei geht aus den vorhandenen Zahlen nicht hervor, wieviele Patienten/-innen in der Gruppe gleichbleibende und wieviele ansteigende Aszitesmengen hatten.

Möglicherweise ist der Beobachtungszeitraum von drei bis 12 Monaten zu gering. Auch aus diesem Grund ist die Aussagekraft limitiert. Anhand der vorliegenden Ergebnisse ist deshalb der prädiktive Wert der Sarkopenie auf den Aszites fraglich.

Es konnte weiterhin gezeigt werden, dass bei dem Vergleich der Patientengruppen, diejenigen die gleichbleibend/ansteigenden Aszites drei Monate nach TIPS-Anlage hatten, präinterventionell mehr subkutanes Fett aufwiesen. Dieser Unterschied zwischen den Gruppen war signifikant und es zeigte sich ein Trend hin zu mehr subkutanem Fett präinterventionell bei gleichbleibendem/ansteigendem Aszites 12 Monate nach TIPS-Anlage. Ähnlich verhielt es sich bezüglich der Aszitespunktionen. Hier konnte gezeigt werden, dass drei Monate nach TIPS-Anlage mehr Aszitespunktionen notwendig waren, wenn präinterventionell mehr subkutanes Fett vorhanden war. In einer anderen Arbeit konnte angedeutet werden, dass bei einer Verlaufsbeobachtung weniger subkutanes Fett mit mehr Aszites, mehr Komplikationen und einer erhöhten Letalität verbunden war (124).

Weiterhin wurde die präinterventionelle Knochendichte als prognostischer Faktor für den Aszites und die notwendigen postinterventionellen Aszitespunktionen untersucht. Dies ist deshalb von Relevanz, da die Osteoporose eine wichtige Komplikation vor allem bei Patienten/-innen mit cholestatisch bedingter Leberzirrhose, aber auch bei Lebertransplantationskandidaten/-innen ist und einer frühzeitigen Diagnostik und Behandlung bedarf (113).

Bei der Osteoporose bei Patienten/-innen mit Leberzirrhose gibt es noch offene Fragen. Jedoch ist bereits klar, dass chronische Entzündungsprozesse und Veränderungen des Mikrobioms im Darm Einfluss auf ihren Progress haben (110). Es kam bei der Analyse der Knochendichte als prädiktiver Wert in unseren Ergebnissen nicht zu dem erwarteten Resultat. Bei der Untersuchung der beiden Gruppen zeigte sich, dass bei denjenigen, mit ansteigendem oder gleichbleibendem Aszites drei Monate nach TIPS-Anlage eine höhere präinterventionelle Knochendichte nachgewiesen werden konnte. Ebenso zeigte sich bei der Gruppe mit ansteigendem/gleichbleibendem Aszites 12 Monate nach TIPS-Anlage ein Trend hin zu präinterventionell höherer Knochendichte.

In verschiedenen Studien wurde gezeigt, dass Aszites einen Flüssigkeitsartefakt darstellt, der die Messung der Knochendichte verändern und die Knochendichte damit geringer erscheinen lassen kann als sie eigentlich ist (112). Es ist bereits ab einer Aszitesmenge von vier Litern von einer ungenauen Knochendichtemessung auszugehen (111). Da viele Patienten/-innen eine TIPS-Anlage bei therapierefraktärem Aszites erhalten haben, ist es wahrscheinlich, dass die Flüssigkeit die Knochendichtemessung vor TIPS-Anlage im CT verfälscht hat.

Anhand der vorliegenden Ergebnisse und der oben genannten potentiellen Messungengenauigkeiten durch Aszites lässt sich vermuten, dass die Knochendichte keinen geeigneten Parameter darstellt, um Aszites und notwendige Aszitespunktionen nach TIPS-Anlage vorherzusagen.

Ein schneller Progress einer Osteopenie lässt sich zwar nicht kurzfristig vor TIPS-Anlage verhindern, zumindest sollte jedoch eine frühzeitige Behandlung der Osteoporose vorgenommen werden. Sie ist eine häufige Komplikation und führt auch im Spätstadium der Lebererkrankung bei Patienten/-innen mit Lebertransplantation zu einem postoperativ beschleunigten Knochenschwund. Adäquate Ernährung und die Zufuhr von Calcium und Vitamin D sind hierbei relevant (125).

### **4.3.3 Körperzusammensetzung als Prädiktor für die postinterventionelle Albuminentwicklung**

Als Nächstes wurde die Körperzusammensetzung als möglicher Prädiktor für Albumin betrachtet. Es ist bereits bekannt, dass ein niedriger Albuminspiegel im Blut eine große Rolle bei Patienten/-innen mit Leberzirrhose spielt. Sie geht mit einer geringeren Überlebenswahrscheinlichkeit einher (126).

Es kommt hinzu, dass nicht nur der Albuminspiegel im Blut alleine, sondern auch die Albuminfunktion entscheidend zu sein scheinen. Bei niedriger Albuminkonzentration im Blut ist auch von einer geringeren Albuminfunktion auszugehen (127).

Auf Grund der Bedeutung von Albumin bei der Pathogenese von Komplikationen der Leberzirrhose wurde auch hier beobachtet, inwieweit die Körperzusammensetzung als möglicher Vorhersagewert für das Albumin im Blut drei und 12 Monate nach TIPS-Anlage herangezogen werden kann. Bei der Untersuchung in der vorliegenden Arbeit zeigten sich erstaunliche Ergebnisse. Es wurde gezeigt, dass bei dem Vergleich der zwei Gruppen diejenige Gruppe mit gleichbleibend/fallenden Albuminwerten drei und 12 Monate nach TIPS-Anlage ein geringeres Maß an Sarkopenie aufwies. Diese Unterschiede zeigten sich nicht nur bei der Untersuchung der Gruppen hinsichtlich des präinterventionellen PMI, sondern auch bei der des präinterventionellen SMI.

Ein Zusammenhang zwischen Sarkopenie und Albumin wurde bereits untersucht, unabhängig vom Vorliegen einer Leberzirrhose. Hier hatte sich gezeigt, dass ein höheres Albumin bei Patienten/-innen ohne Sarkopenie im Vergleich zu Patienten/-innen mit Sarkopenie nachgewiesen werden konnte (128).

In der Gruppe mit gleichbleibend/fallendem Albumingehalt drei und 12 Monate nach TIPS-Anlage, zeigte sich ein signifikant höherer SMI präinterventionell. Dabei darf nicht unberücksichtigt gelassen werden, dass hier keine absoluten Albuminwerte, sondern nur gleichbleibend/fallend und ansteigende Albuminwerte miteinander verglichen wurden. Und auch hier ist kritisch zu betrachten, dass der Beobachtungszeitraum möglicherweise zu kurz war. Gegebenenfalls wäre im weiteren Verlauf nach 24 oder 36 Monaten ein relativer Anstieg der Albuminwerte zu sehen gewesen, wenn die entsprechende Gruppe präinterventionell einen höheren SMI aufwies.

Bei der Analyse der präinterventionellen Myosteatose zeigte sich bei dem Vergleich der Gruppen, dass die Gruppe mit gleichbleibend/fallendem Albumin 12 Monate nach TIPS-Anlage präinterventionell eine geringere Myosteatose aufwies.

Möglicherweise kommt es zunächst, kurze Zeit nach TIPS-Anlage zu einem gleichbleibend/fallendem Albumin und nach mehreren Jahren zu einem ansteigenden Albumin, wenn präinterventionell der SMI und PMI höher und die Hounsfield-Einheiten der paravertebralen Muskulatur höher sind. Möglicherweise ist die Körperzusammensetzung bei Patienten/-innen mit TIPS-Anlage jedoch einfach kein geeigneter Prädiktor für die Entwicklung des Albumins.

Die Hypoalbuminämie liegt bei Leberzirrhose in einer schnelleren Verteilung des Albumins in das Interstitium begründet. Dies geschieht durch eine erhöhte mikrovaskuläre Permeabilität und eine verstärkte Natrium- und Wasserretention, die die Hypoalbuminämie noch verstärken (129). Insbesondere bei Patienten/-innen mit medikamentös therapieresistentem Aszites ist der Transport von Albumin aus dem Plasma stark erhöht und der Rücktransport im Verhältnis dazu stark erniedrigt (130). Dieser Pathomechanismus wird jedoch nur bedingt von der TIPS-Anlage positiv beeinflusst.

Inwiefern sollte also ein Zusammenhang zwischen der Körperzusammensetzung und dem Albumin bestehen? Man hat bereits beobachten können, dass bei einem untersuchten Männerkollektiv mit erniedrigtem Albuminspiegel eine Reduktion der Beinkraft dargestellt werden konnte (131). Ob die präinterventionelle Muskelmasse oder die Fettinfiltration der Muskulatur eine Rolle beim Albumin bei Patienten/-innen mit TIPS-Anlage spielen, ist fraglich. Die Zirrhose als Krankheit an sich wird auch durch die TIPS-Anlage nicht geheilt. Insofern besteht die Möglichkeit, dass sich die Albuminkonzentration in Abhängigkeit von der Körperzusammensetzung nicht wesentlich verändert.

#### **4.3.4 Körperzusammensetzung als Prädiktor für die postinterventionellen Nierenparameter, Kreatinin, Natrium und Harnstoff**

Das hepatorenale Syndrom und die akute Nierenschädigung sind lebensbedrohliche Komplikationen bei Patienten/-innen mit Leberzirrhose und erhöhen die Mortalität (132). Deshalb wurde die Körperzusammensetzung als prädiktiver Wert für die Nierenparameter und damit insbesondere das Kreatinin, den Harnstoff und das Natrium bei Patienten/-innen mit TIPS-Anlage hier im Speziellen betrachtet.

Die Körperzusammensetzung, im Einzelnen Sarkopenie, Myosteatose, Fettfläche oder Osteopenie hatten keinen signifikanten Einfluss auf das Kreatinin, weder drei noch 12 Monate nach TIPS-Anlage.

Von besonderem Interesse war die Körperzusammensetzung als möglicher prädiktiver Wert für das Natrium im Blut bei Patienten/-innen mit TIPS-Anlage. Die Hyponatriämie ist eine häufige Komplikation bei Patienten/-innen mit Leberzirrhose. Sie steht in Zusammenhang mit rezidivierendem Aszites und einer spontan bakteriellen Peritonitis. Gleichzeitig führt sie zu weiteren Komplikationen, dazu gehören Übelkeit, Krampfanfälle und die Hyponatriämie kann letal verlaufen (133).

Inwieweit die Körperzusammensetzung bei Patienten/-innen mit TIPS-Anlage geeignet ist, um etwas über die Entwicklung des Natriums vorherzusagen, ist aktuell unklar.

Dass ein Zusammenhang zwischen Natrium und der Sarkopenie besteht, konnte bereits belegt werden: Bei hoher Natriumausscheidung im Urin konnte ein höheres Risiko für eine Sarkopenie und die Entwicklung einer NAFLD nachgewiesen werden (134).

Weiterhin hatte sich in den vorliegenden Ergebnissen gezeigt, dass bei gleichbleibend/ansteigendem Harnstoff im Blut ein geringerer Grad an Myosteatose vorlag.

Es wurde bereits beschrieben, dass die Muskulatur einen Beitrag zur Ammoniakentgiftung und damit auch Harnstoffproduktion leistet, sodass ein Verlust an Muskelmasse zu einem Anstieg von Ammoniak und damit zur hepatischen Enzephalopathie führen kann (135). Der Erhalt der Muskelmasse zur Prävention von Komplikationen bei Vorliegen einer Leberzirrhose ist nützlich (92). Dabei darf nicht vergessen werden, dass die Muskulatur über eine im Vergleich zu einer funktionsfähigen Leber minimale Umwandlungsfunktion verfügt.

#### **4.3.5 Körperzusammensetzung als Prädiktor für den CHILD-Pugh- und MELD-Score**

Immer wieder werden der Child-Pugh- und MELD-Score bei Patienten/-innen mit Leberzirrhose zu prognostischen Zwecken herangezogen. Krige et al. modifizierten den Child-Pugh-Score zum rChild-Pugh-Score (Four-Category recalibrated Child-Pugh, rCP), der neben dem Child-Pugh- und MELD-Score bei der Frage nach der Letalität bei Patienten/-innen mit Ösophagusvarizenblutung genutzt wird (136).

In der vorliegenden Arbeit wurde analysiert, ob die Körperzusammensetzung als prognostischer Marker für Child-Pugh- oder MELD-Score nach TIPS-Anlage geeignet ist. Bei der Beobachtung des Child-Pugh- oder MELD-Score zeigten sich keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich der präinterventionellen Sarkopenie, Myosteatoese, Fettfläche und Osteopenie. Dies war insofern überraschend, als dass Bai et al. bereits dem MELD-(Sarkopenie)-Score eine Bedeutung bei der Vorhersage der Letalität nach TIPS-Anlage zugeschrieben hatten (137).

Es konnte ferner bestätigt werden, dass eine bessere Vorhersage der Sterblichkeit durch Integration der Sarkopenie in den MELD-Score möglich ist (138). Dies lässt vermuten, dass die Sarkopenie, obwohl sie hier nicht als Prädiktor für Änderungen in den oben stehenden Scores bei Patienten/-innen mit TIPS-Anlage bestätigt werden konnte, einen Einfluss auf den MELD-Score hat. Was wir allerdings bestätigen konnten, ist, dass die Sarkopenie und die Myosteatoese einen Einfluss auf die 10- und 30-Tages-Letalität hatten.

#### **4.3.6 Körperzusammensetzung als Prädiktor für die postinterventionelle CFF**

Es ist bekannt, dass eine mögliche Komplikation der TIPS-Anlage auch die Aggravation der hepatischen Enzephalopathie sein kann (139).

Umso wichtiger ist es, die Patienten/-innen, welche von der TIPS-Anlage profitieren, bereits im Vorfeld gezielt erkennen zu können. Dadurch können bereits im Vorfeld Aussagen über die mögliche postinterventionelle Lebensqualität und -erwartung gemacht werden (140).

Aus diesem Grund war ein wichtiger Aspekt unserer Analysen, die Körperzusammensetzung als möglichen prädiktiven Wert für die CFF zu untersuchen. Es konnte festgestellt werden, dass die Sarkopenie, Myosteatoese und Osteopenie in der vorliegenden Arbeit keinen Vorhersagewert für die Entwicklung der Flimmerfrequenz

darstellen. Weder die Sarkopenie, die Myosteatoese, noch die Osteopenie hatten drei oder 12 Monate nach TIPS Anlage einen Einfluss auf die Flimmerfrequenz. Dies ist insofern verwunderlich, als dass bei Lattanzi et al. beschrieben wurde, dass es eine Korrelation zwischen Sarkopenie und hepatischer Enzephalopathie gab. Die hepatische Enzephalopathie trat häufiger bei Patienten/-innen mit Verlust an Muskelmasse auf (135). Tantai et al. beschrieben, dass bei 50% der untersuchten 6965 Patienten/-innen mit Leberzirrhose und Child-Pugh Stadium C eine Sarkopenie vorlag (141).

Die Muskulatur trägt wesentlich zur Ammoniakentgiftung bei Patienten/-innen mit Leberzirrhose bei. Bei geringerer Muskelmasse auf dem Boden einer Sarkopenie, wie sie nachweislich bei Leberzirrhose im Endstadium vorhanden ist, kann die Muskulatur die Insuffizienz der Leber jedoch nicht annähernd ausgleichen, was wiederum zu einem weiteren Ammoniakanstieg und vermehrten Episoden hepatischer Enzephalopathie führt (142).

Möglicherweise wurde bei dem hier vorliegenden Patientenkollektiv bei milder HE-Symptomatik die Zahl der vorliegenden hepatischen Enzephalopathien unterschätzt bei Vernachlässigung einer engmaschigen Diagnostik.

Die Zahl derjenigen, bei denen die CFF engmaschig bestimmt wurde, war vergleichsweise klein, weswegen möglicherweise in den hier vorliegenden Ergebnissen kein Zusammenhang zwischen Sarkopenie, Myosteatoese, Osteopenie und CFF darstellbar war. Überdies wurde nicht bei allen Patienten/-innen des vorhandenen Kollektivs die CFF im Verlauf bestimmt.

Nardelli et al. beschrieben, dass die Sarkopenie bei der Auswahl der Patienten/-innen, welche für eine TIPS-Anlage in Frage kämen, eine Rolle spielen sollte, dadurch könne das Auftreten von hepatischer Enzephalopathie im Verlauf verringert werden (143). Die Relevanz der Verbesserung des Ernährungszustands greifen auch Yao et al. erneut auf. Es wurde gezeigt, dass die Eiweißzufuhr bei hepatischer Enzephalopathie nicht mehr reduziert werden sollte (25).

Cai et al. konnten ebenfalls einen Zusammenhang zwischen Myosteatoese und hepatischer Enzephalopathie nach TIPS-Anlage festhalten. Hier konnte die Röntgendichte des Musculus Psoas als Vorhersagewert für das Ausmaß der hepatischen Enzephalopathie bei Patienten/-innen mit Leberzirrhose und TIPS-Anlage herangezogen werden. Die Myosteatoese soll als Prädiktor für die hepatische Enzephalopathie besser geeignet sein als der MELD- oder Child-Pugh-Score (144).

Allerdings wurde bei der Studie von Cai et al. das Ausmaß der hepatischen Enzephalopathie anhand von Laborwerten und nicht anhand der CFF bestimmt. Es muss erwähnt werden, dass der Ammoniakwert im Blut nicht unbedingt mit dem Grad der hepatischen Enzephalopathie korreliert und aufgrund dessen seine Bestimmung im

Blut auch nicht als adäquates Screening bei Patienten/-innen mit hepatischer Enzephalopathie angesehen werden kann. Im direkten Vergleich in der Studie von Cai et al. führte die Bestimmung des Ammoniaks im Gegensatz zur CFF für die hepatische Enzephalopathie sogar in 49,2% der untersuchten Fälle zu Fehldiagnosen (144).

Die CFF eignet sich also vermutlich besser zur Diagnose und zur Verlaufsbeobachtung. Die CFF wurde bei dem vorliegenden Patientenkollektiv jedoch nur selten, meist bei stationärer Aufnahme zur TIPS-Anlage und nur ein weiteres Mal bei sehr ausgeprägter Symptomatik bestimmt. Nichtsdestotrotz ist sie weiterhin eine zuverlässige und diagnostische Methode zum Nachweis einer hepatischen Enzephalopathie (145, 146). In der Realität folgte bei meinen Patienten/-innen jedoch nicht immer eine apparative Diagnostik nachdem der klinische Verdacht bestand.

Dass die hier vorliegenden Messungen und Analysen nicht repräsentativ sein könnten, lässt auch das Ergebnis der Analyse des viszeralen Fettes als Prädiktor für die CFF vermuten. Es konnte anhand der vorhandenen Daten festgestellt werden, dass bei fallender Flimmerfrequenz drei Monate nach TIPS-Anlage ein Trend hin zu einer präinterventionell höheren viszeralen Fettfläche vorlag.

Bei Gioia et al. wurde bereits ein Zusammenhang zwischen Fettfläche und hepatischer Enzephalopathie analysiert. Dabei zeigte sich bei Patienten/-innen nach TIPS-Anlage eine Verbesserung der Episoden hepatischer Enzephalopathie bei Abnahme des viszeralen Fettes und Zunahme des subkutanen Fettes (147).

Veränderungen der viszeralen Fettfläche gehen mit Veränderungen der Insulinresistenz einher und auch die Insulinresistenz wurde bereits in Zusammenhang mit der Entwicklung einer hepatischen Enzephalopathie gebracht (148, 149).

Anhand der vorliegenden Ergebnisse ist aber fraglich, inwiefern die viszerale Fettfläche bei TIPS-Anlage einen prädiktiven Wert für die CFF darstellen kann. Bei kleinem Patientenkollektiv und möglicherweise zu seltenen Verlaufskontrollen der CFF sollten weitere Untersuchungen zu den beschriebenen Zusammenhängen folgen.

#### **4.3.7 Körperzusammensetzung als Prädiktor für den Pleuraerguss**

Der Pleuraerguss, in Zusammenhang mit einer Leberzirrhose als hepatischer Hydrothorax beschrieben, ist eine weitere schwer zu beherrschende Komplikation bei Patienten/-innen mit portaler Hypertension. Seit Längerem ist bereits klar, dass auch der hepatische Hydrothorax alleine eine geringere Überlebenschancen für Patienten/-innen mit Leberzirrhose bedeutet (150).

Bei unserem Patientenkollektiv wurde deshalb der prädiktive Wert der Körperzusammensetzung auf den hepatischen Hydrothorax untersucht. Weder die präinterventionelle Sarkopenie, Myosteatose, noch die Fettfläche scheinen, zumindest bei diesen Patienten/-innen, einen Einfluss auf den Pleuraerguss zu haben. Interessanterweise konnte der Osteopenie ein Trend hin zu einem vorhersagenden Wert hinsichtlich des Pleuraergusses zugeschrieben werden. Bei abfallenden Ergussmengen 12 Monate nach TIPS-Anlage zeigte sich eine höhere Knochendichte präinterventionell. Die Ursache für einen hepatischen Hydrothorax ist aktuell noch nicht abschließend geklärt, jedoch ist davon auszugehen, dass er häufig durch einen direkten Durchtritt der Aszitesflüssigkeit von der Bauchhöhle in die Brusthöhle und einen erhöhten Druck in der Bauchhöhle entsteht (151).

In unserem Kollektiv wiesen 95% der Patienten/-innen, die einen Pleuraerguss vor TIPS-Anlage hatten, gleichzeitig Aszites auf.

Der Pleuraerguss kann bei Patienten/-innen auch einseitig oder isoliert ohne Aszites vorkommen. Insgesamt scheint das Outcome dieser Patienten/-innen schlecht zu sein, es sei denn sie unterziehen sich einer TIPS-Anlage (150).

Wenn wir also davon ausgehen, dass es durch eine Kommunikation zwischen Bauchhöhle und Brusthöhle bei vorliegendem Aszites auch zu einem Pleuraerguss kommt, müssten sich Aszites und Pleuraerguss bei vorliegender Osteopenie ähnlich entwickeln. In den vorliegenden Daten zeigte sich jedoch im Gegensatz zu den Aszitesmengen, bei abfallenden Pleuraergussmengen eine präinterventionell höhere Knochendichte. Eine Erklärung dafür könnte sein, dass der hepatische Hydrothorax sich nach TIPS-Anlage schneller zurückentwickelt als der Aszites.

Schlussfolgernd lässt sich sagen, dass mit den der Arbeit zugrundeliegenden Daten nachgewiesen werden konnte, dass die Körperzusammensetzung in Teilen als Prädiktor für die 10- und 30-Tages- Letalität bei Patienten/-innen mit TIPS-Anlage dienen kann. Dies sollte in jedem Fall in weiterführenden Arbeiten mit längeren Beobachtungszeiträumen untersucht werden. Möglicherweise könnte durch Beeinflussung der Körperzusammensetzung vor TIPS-Anlage eine geringere Letalität der Patienten/-innen nach TIPS-Anlage herbeigeführt werden.

Die Entwicklung der sekundären Endpunkte, darunter Laborparameter, Aszites, Pleuraerguss, CFF, Child-Pugh- und MELD-Score nach TIPS-Anlage, scheinen nicht oder allenfalls mit Einschränkungen durch die Körperzusammensetzung vorhergesagt werden zu können.

Der Frage, inwieweit man die einzelnen Parameter der Körperzusammensetzung präinterventionell überhaupt beeinflussen kann, um das Outcome nach TIPS-Anlage zu

verbessern, sollte ebenfalls weiter nachgegangen werden. Ein größeres Patientenkollektiv wäre hierbei sicherlich hilfreich.

Interessant wäre zudem die Entwicklung der Körperzusammensetzung über einen längeren Beobachtungszeitraum hinweg nach TIPS-Anlage. Dies war bei zu geringer Anzahl postinterventioneller Computertomographien mit dem vorliegenden Patientenkollektiv nicht zu realisieren.

## 5 Literatur- und Quellenverzeichnis

1. D.L.Kasper, A.S.Fauci, S.L.Hauser, D.L.Longo, J.L.Jameson, J.Loscalzo. *Harrisons Innere Medizin*. 19.
2. Deutsch J. Embryologie und Physiologie der Leber. *Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung*. 2013;375–87.
3. Ginès P, Krag A, Abraldes JG, Solà E, Fabrellas N, Kamath PS. Liver cirrhosis. *Lancet*. 9. Oktober 2021;398(10308):1359–76.
4. Zhou WC, Zhang QB, Qiao L. Pathogenesis of liver cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 21. Juni 2014;20(23):7312–24.
5. Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. *Lancet*. 17. Mai 2014;383(9930):1749–61.
6. Sharma A, Nagalli S. Chronic Liver Disease. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [zitiert 9. Mai 2022]. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554597/>
7. Liu YB, Chen MK. Epidemiology of liver cirrhosis and associated complications: Current knowledge and future directions. *World J Gastroenterol*. 7. November 2022;28(41):5910–30.
8. Romanelli RG, Stasi C. Recent Advancements in Diagnosis and Therapy of Liver Cirrhosis. *Curr Drug Targets*. 2016;17(15):1804–17.
9. Berzigotti A, Ashkenazi E, Reverter E, Abraldes JG, Bosch J. Non-Invasive Diagnostic and Prognostic Evaluation of Liver Cirrhosis and Portal Hypertension. *Disease Markers*. 2011;31(3):129–38.
10. Denzer UW, Lüth S. Non-invasive diagnosis and monitoring of liver fibrosis and cirrhosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2009;23(3):453–60.
11. Hammerstingl RM, Schwarz WV, Schmitt E, Faust D, Dietrich C, Zeuzem S, u. a. [Diagnostic imaging in liver cirrhosis]. *Radiologe*. Oktober 2001;41(10):852–67.
12. Sharma S, Khalili K, Nguyen GC. Non-invasive diagnosis of advanced fibrosis and cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 7. Dezember 2014;20(45):16820–30.
13. Iwakiri Y. Pathophysiology of portal hypertension. *Clin Liver Dis*. Mai 2014;18(2):281–91.
14. Adebayo D, Neong SF, Wong F. Refractory Ascites in Liver Cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. Januar 2019;114(1):40–7.
15. García-Pagán JC, Caca K, Bureau C, Laleman W, Appenrodt B, Luca A, u. a. Early use of TIPS in patients with cirrhosis and variceal bleeding. *N Engl J Med*. 24. Juni 2010;362(25):2370–9.
16. Sturm L, Rössle M, Schultheiß M. [Complications of liver cirrhosis - pharmaceutical versus interventional therapy]. *Dtsch Med Wochenschr*. September 2019;144(18):1259–66.
17. Traub J, Reiss L, Aliwa B, Stadlbauer V. Malnutrition in Patients with Liver Cirrhosis. *Nutrients*. 7. Februar 2021;13(2):540.
18. Palmer LB, Kuffinec G, Pearlman M, Green CH. Nutrition in Cirrhosis. *Curr Gastroenterol Rep*. 10. Juli 2019;21(8):38.
19. Juakiem W, Torres DM, Harrison SA. Nutrition in Cirrhosis and Chronic Liver Disease. *Clinics in Liver Disease*. Februar 2014;18(1):179–90.
20. Plauth M. [Nutrition in Liver Cirrhosis: Clinical Practice Recommendations]. *Dtsch Med Wochenschr*. September 2019;144(18):1267–74.
21. Tessari P. Protein metabolism in liver cirrhosis: from albumin to muscle myofibrils: Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care. Januar 2003;6(1):79–85.
22. Rivera Irigoien R, Abilés J. [Nutritional support in patients with liver cirrhosis]. *Gastroenterol Hepatol*. Oktober 2012;35(8):594–601.
23. Ebadi M, Bhanji RA, Mazurak VC, Montano-Loza AJ. Sarcopenia in cirrhosis: from pathogenesis to interventions. *J Gastroenterol*. Oktober 2019;54(10):845–59.
24. Rivera Irigoien R, Abilés J. Soporte nutricional en el paciente con cirrosis

- hepática. *Gastroenterología y Hepatología*. Oktober 2012;35(8):594–601.
25. Yao CK, Fung J, Chu NHS, Tan VPY. Dietary Interventions in Liver Cirrhosis. *J Clin Gastroenterol*. September 2018;52(8):663–73.
26. Tsois A, Marlar CA. Use Of The Child Pugh Score In Liver Disease. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [zitiert 8. Mai 2022]. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542308/>
27. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PCJ. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology*. April 2000;31(4):864–71.
28. Ruf A, Dirchwolf M, Freeman RB. From Child-Pugh to MELD score and beyond: Taking a walk down memory lane. *Ann Hepatol*. Februar 2022;27(1):100535.
29. Goudsmit BFJ, Putter H, Tushuizen ME, de Boer J, Vogelaar S, Alwayn IPJ, u. a. Validation of the Model for End-stage Liver Disease sodium (MELD-Na) score in the Eurotransplant region. *Am J Transplant*. Januar 2021;21(1):229–40.
30. Patel RK, Chandel K, Tripathy TP, Mukund A. Complications of transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) in the era of the stent graft - What the interventionists need to know? *Eur J Radiol*. November 2021;144:109986.
31. Bureau C, Thabut D, Oberti F, Dharancy S, Carbonell N, Bouvier A, u. a. Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunts With Covered Stents Increase Transplant-Free Survival of Patients With Cirrhosis and Recurrent Ascites. *Gastroenterology*. Januar 2017;152(1):157–63.
32. Alqahtani SA, Jang S. Pathophysiology and Management of Variceal Bleeding. *Drugs*. April 2021;81(6):647–67.
33. Sellers CM, Nezami N, Schilsky ML, Kim HS. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt as a bridge to liver transplant: Current state and future directions. *Transplant Rev (Orlando)*. April 2019;33(2):64–71.
34. Ärzteblatt DÄG Redaktion Deutsches. Portosystemische Shunt-Chirurgie wegen Ösophagusvarizenblutung [Internet]. *Deutsches Ärzteblatt*. 1996 [zitiert 12. Dezember 2022]. Verfügbar unter: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/1027/Portosystemische-Shunt-Chirurgie-wegen-Oesophagusvarizenblutung>
35. Henderson JM. Surgical treatment of portal hypertension. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol*. Dezember 2000;14(6):911–25.
36. Keller FS, Farsad K, Rösch J. The Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt: Technique and Instruments. *Tech Vasc Interv Radiol*. März 2016;19(1):2–9.
37. Schultheiss M, Bettinger D, Sturm L, Schmidt A, Backhus J, Waidmann O, u. a. Comparison of the Covered Self-Expandable Viatorr CX Stent with the Covered Balloon-Expandable BeGraft Peripheral Stent for Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt (TIPS) Creation: a Single-Centre Retrospective Study in Patients with Variceal Bleeding. *Cardiovasc Intervent Radiol*. Mai 2022;45(5):542–9.
38. Rudler M, Savier E, Alioua I, Sultanik P, Thabut D. TIPS and liver transplantation should always be discussed together. *J Hepatol*. Oktober 2021;75(4):1000–1.
39. Prof. Dr. G. Antoch/Prof. Dr. J.G. Bode. Transjugulärer intrahepatischer Portosystemischer Shunt [Internet]. [zitiert 7. Juni 2022]. Verfügbar unter: <https://uniklinik-duesseldorf.de/patienten-besucher/klinikeninstitutezentren/klinik-fuer-gastroenterologie-hepatologie-und-infektiologie/klinik/fuer-patienten/diagnostische-und-therapeutische-verfahren/tips>
40. Goykhman Y, Ben-Haim M, Rosen G, Carmiel-Haggai M, Oren R, Nakache R, u. a. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: current indications, patient selection and results. *Isr Med Assoc J*. November 2010;12(11):687–91.
41. Tripathi D, Therapondos G, Jackson E, Redhead DN, Hayes PC. The role of the transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt (TIPSS) in the management of bleeding gastric varices: clinical and haemodynamic correlations. *Gut*. August 2002;51(2):270–4.

42. Strunk H, Marinova M. Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt (TIPS): Pathophysiologic Basics, Actual Indications and Results with Review of the Literature. *Rofo*. August 2018;190(8):701–11.
43. Van Holsbeeck A, Thijs M, Bielen D, Heye S, Maleux G. Sonographic evaluation of transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *JBR-BTR*. Oktober 2013;96(5):275–81.
44. Billey C, Billet S, Robic MA, Cognet T, Guillaume M, Vinel JP, u. a. A Prospective Study Identifying Predictive Factors of Cardiac Decompensation After Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt: The Toulouse Algorithm. *Hepatology*. Dezember 2019;70(6):1928–41.
45. García-Pagán JC, Saffo S, Mandorfer M, Garcia-Tsao G. Where does TIPS fit in the management of patients with cirrhosis? *JHEP Rep*. August 2020;2(4):100122.
46. Campillo B, Richardet JP, Bories PN. Validation of body mass index for the diagnosis of malnutrition in patients with liver cirrhosis. *Gastroenterol Clin Biol*. Oktober 2006;30(10):1137–43.
47. Kim HY, Jang JW. Sarcopenia in the prognosis of cirrhosis: Going beyond the MELD score. *World J Gastroenterol*. 7. Juli 2015;21(25):7637–47.
48. Waters DL, Baumgartner RN. Sarcopenia and obesity. *Clin Geriatr Med*. August 2011;27(3):401–21.
49. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gómez JM, u. a. Bioelectrical impedance analysis--part I: review of principles and methods. *Clin Nutr*. Oktober 2004;23(5):1226–43.
50. Biesalski HK, Bischoff S, Puchstein C, Herausgeber. *Ernährungsmedizin: Nach dem neuen Curriculum Ernährungsmedizin der Bundesärztekammer [Internet]*. 01 Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2010 [zitiert 19. September 2022]. Verfügbar unter: <http://www.thieme-connect.de/products/ebooks/book/10.1055/b-001-37>.
51. Kuriyan R. Body composition techniques. *Indian J Med Res*. November 2018;148(5):648–58.
52. Fuggle N, Shaw S, Dennison E, Cooper C. Sarcopenia. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. April 2017;31(2):218–42.
53. Laskey MA. Dual-energy X-ray absorptiometry and body composition. *Nutrition*. Januar 1996;12(1):45–51.
54. Albano D, Messina C, Vitale J, Sconfienza LM. Imaging of sarcopenia: old evidence and new insights. *Eur Radiol*. April 2020;30(4):2199–208.
55. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, u. a. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*. Juli 2010;39(4):412–23.
56. Sieber CC. Malnutrition and sarcopenia. *Aging Clin Exp Res*. Juni 2019;31(6):793–8.
57. Nascimento CM, Ingles M, Salvador-Pascual A, Cominetti MR, Gomez-Cabrera MC, Viña J. Sarcopenia, frailty and their prevention by exercise. *Free Radic Biol Med*. 20. Februar 2019;132:42–9.
58. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, u. a. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 1. Januar 2019;48(1):16–31.
59. Derstine BA, Holcombe SA, Ross BE, Wang NC, Su GL, Wang SC. Skeletal muscle cutoff values for sarcopenia diagnosis using T10 to L5 measurements in a healthy US population. *Sci Rep*. Dezember 2018;8(1):11369.
60. Bahat G, Turkmen BO, Aliyev S, Catikkas NM, Bakir B, Karan MA. Cut-off values of skeletal muscle index and psoas muscle index at L3 vertebra level by computerized tomography to assess low muscle mass. *Clin Nutr*. Juni 2021;40(6):4360–5.
61. Liu L, Erickson NT, Marquort LS, Schmidt T, Reudelstertz C, Holch JW. Sarkopenie – Diagnostik und mögliche Therapien. *Onkologe*. 1. September 2019;25(9):819–26.

62. Korbinian Bernhard Hindermayr. Der Einfluss von Sarkopenie auf das Ergebnis von elektiv, offen operierten infrarenalen Aortenaneurysmen. 2018.
63. Ahn H, Kim DW, Ko Y, Ha J, Shin YB, Lee J, u. a. Updated systematic review and meta-analysis on diagnostic issues and the prognostic impact of myosteatos: A new paradigm beyond sarcopenia. *Ageing Research Reviews*. September 2021;70:101398.
64. Wang Y, Tian G, Chen S, Li N. Myosteatos reduces overall survival in patients with digestive system malignancies: a meta-analysis with trial sequential analysis. *Nutrition Research*. Oktober 2021;94:25–33.
65. Czigany Z, Kramp W, Bednarsch J, Kroft G, Boecker J, Strnad P, u. a. Myosteatos to predict inferior perioperative outcome in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Am J Transplant*. Februar 2020;20(2):493–503.
66. Aubrey J, Esfandiari N, Baracos VE, Buteau FA, Frenette J, Putman CT, u. a. Measurement of skeletal muscle radiation attenuation and basis of its biological variation. *Acta Physiol*. März 2014;210(3):489–97.
67. Kim DW, Kim KW, Ko Y, Park T, Khang S, Jeong H, u. a. Assessment of Myosteatos on Computed Tomography by Automatic Generation of a Muscle Quality Map Using a Web-Based Toolkit: Feasibility Study. *JMIR Med Inform*. 19. Oktober 2020;8(10):e23049.
68. Murnane LC, Forsyth AK, Koukounaras J, Pilgrim CHC, Shaw K, Brown WA, u. a. Myosteatos predicts higher complications and reduced overall survival following radical oesophageal and gastric cancer surgery. *European Journal of Surgical Oncology*. September 2021;47(9):2295–303.
69. Karaguzel G, Holick MF. Diagnosis and treatment of osteopenia. *Rev Endocr Metab Disord*. Dezember 2010;11(4):237–51.
70. Wyart E, Bindels LB, Mina E, Menga A, Stanga S, Porporato PE. Cachexia, a Systemic Disease beyond Muscle Atrophy. *Int J Mol Sci*. 14. November 2020;21(22):E8592.
71. Jördens MS, Wittig L, Heinrichs L, Keitel V, Schulze-Hagen M, Antoch G, u. a. Sarcopenia and Myosteatos as Prognostic Markers in Patients with Advanced Cholangiocarcinoma Undergoing Palliative Treatment. *J Clin Med*. 23. September 2021;10(19):4340.
72. Liu L, Erickson NT, Marquort LS, Schmidt T, Reudelstertz C, Holch JW. Sarkopenie – Diagnostik und mögliche Therapien. *Onkologe*. September 2019;25(9):819–26.
73. Jördens MS, Wittig L, Loberg C, Heinrichs L, Keitel V, Schulze-Hagen M, u. a. Bone Mineral Density Is a Predictor of Mortality in Female Patients with Cholangiocellular Carcinoma Undergoing Palliative Treatment. *Biomedicines*. 11. Juli 2022;10(7):1660.
74. Lv Y, Wang Z, Li K, Wang Q, Bai W, Yuan X, u. a. Risk Stratification Based on Chronic Liver Failure Consortium Acute Decompensation Score in Patients With Child-Pugh B Cirrhosis and Acute Variceal Bleeding. *Hepatology*. April 2021;73(4):1478–93.
75. Bettinger D, Sturm L, Pfaff L, Hahn F, Kloeckner R, Volkwein L, u. a. Refining prediction of survival after TIPS with the novel Freiburg index of post-TIPS survival. *J Hepatol*. Juni 2021;74(6):1362–72.
76. Erol A, Karyak VM. Sex and gender-related differences in alcohol use and its consequences: Contemporary knowledge and future research considerations. *Drug Alcohol Depend*. 1. November 2015;156:1–13.
77. Rutten IJG, Ubachs J, Kruitwagen RFFM, Beets-Tan RGH, Olde Damink SWM, Van Gorp T. Psoas muscle area is not representative of total skeletal muscle area in the assessment of sarcopenia in ovarian cancer. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. August 2017;8(4):630–8.
78. Jones KI, Doleman B, Scott S, Lund JN, Williams JP. Simple psoas cross-sectional area measurement is a quick and easy method to assess sarcopenia and predicts major surgical complications. *Colorectal Dis*. Januar 2015;17(1):O20–6.

79. Rollins KE, Gopinath A, Awwad A, Macdonald IA, Lobo DN. Computed tomography-based psoas skeletal muscle area and radiodensity are poor sentinels for whole L3 skeletal muscle values. *Clin Nutr*. Juli 2020;39(7):2227–32.
80. Janssen I, Heymsfield SB, Wang Z, Ross R. Skeletal muscle mass and distribution in 468 men and women aged 18–88 yr. *Journal of Applied Physiology*. 1. Juli 2000;89(1):81–8.
81. Bredella MA. Sex Differences in Body Composition. In: Mauvais-Jarvis F, Herausgeber. *Sex and Gender Factors Affecting Metabolic Homeostasis, Diabetes and Obesity* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2017 [zitiert 20. Juli 2022]. S. 9–27. (Advances in Experimental Medicine and Biology; Bd. 1043). Verfügbar unter: [http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-70178-3\\_2](http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-70178-3_2)
82. Kim HK, Kim KW, Kim EH, Lee MJ, Bae SJ, Ko Y, u. a. Age-related changes in muscle quality and development of diagnostic cutoff points for myosteatosis in lumbar skeletal muscles measured by CT scan. *Clinical Nutrition*. Juni 2021;40(6):4022–8.
83. Tatiane Vilaca, Richard Eastell, Marian Schini. Osteoporosis in men. 02032022. 10. April 2022; *Lancet Diabetes Endocrinology*(2022 Apr;10(4)).
84. Xia L, Zhao R, Wan Q, Wu Y, Zhou Y, Wang Y, u. a. Sarcopenia and adverse health-related outcomes: An umbrella review of meta-analyses of observational studies. *Cancer Med*. November 2020;9(21):7964–78.
85. Beaudart C, Zaaria M, Pasleau F, Reginster JY, Bruyère O. Health Outcomes of Sarcopenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2017;12(1):e0169548.
86. Tsekoura M, Kastrinis A, Katsoulaki M, Billis E, Gliatis J. Sarcopenia and Its Impact on Quality of Life. In: Vlamos P, Herausgeber. *GeNeDis 2016* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2017 [zitiert 20. Juli 2022]. S. 213–8. (Advances in Experimental Medicine and Biology; Bd. 987). Verfügbar unter: [http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-57379-3\\_19](http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-57379-3_19).
87. Mobarhan S. The role of albumin in nutritional support. *J Am Coll Nutr*. Dezember 1988;7(6):445–52.
88. Toshikuni N. Nutrition and exercise in the management of liver cirrhosis. *WJG*. 2014;20(23):7286.
89. Plauth M, Schütz T, Buckendahl DP, Kreymann G, Pirlich M, Grüngreiff S, u. a. Weight gain after transjugular intrahepatic portosystemic shunt is associated with improvement in body composition in malnourished patients with cirrhosis and hypermetabolism. *Journal of Hepatology*. Februar 2004;40(2):228–33.
90. Yao J, Zhou X, Yuan L, Niu L yun, Zhang A, Shi H, u. a. Prognostic value of the third lumbar skeletal muscle mass index in patients with liver cirrhosis and ascites. *Clinical Nutrition*. Juni 2020;39(6):1908–13.
91. Liguori I, Russo G, Aran L, Bulli G, Curcio F, Della-Morte D, u. a. Sarcopenia: assessment of disease burden and strategies to improve outcomes. *CIA*. Mai 2018;Volume 13:913–27.
92. Nolte W, Wirtz M, Rossbach C, Leonhardt U, Buchwald A, Scholz KH, u. a. TIPS Implantation Raises Leptin Levels in Patients with Liver Cirrhosis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 13. November 2003;111(07):435–42.
93. Pang N, Zhao C, Li J, Li L, Yang X, Yang M, u. a. Body mass index changes after transjugular intrahepatic portosystemic shunt in individuals with cirrhosis. *Nutrition*. April 2021;84:111095.
94. Chiang RS, Parish A, Niedzwiecki D, Kappus MR, Muir AJ. Impact of Malnutrition on Outcomes in Patients Undergoing Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Insertion. *Dig Dis Sci*. November 2020;65(11):3332–40.
95. Tandon P, Montano-Loza AJ, Lai JC, Dasarathy S, Merli M. Sarcopenia and frailty in decompensated cirrhosis. *Journal of Hepatology*. Juli 2021;75:S147–62.
96. Benedek Z, Todor-Boér S, Kocsis L, Bauer O, Suciú N, Coroş MF. Psoas Muscle Index Defined by Computer Tomography Predicts the Presence of Postoperative Complications in Colorectal Cancer Surgery. *Medicina (Kaunas)*. 11. Mai

2021;57(5):472.

97. Skeletal Muscle Pathological Fat Infiltration (Myosteatos) Is Associated with Higher Mortality in Patients with Cirrhosis - PubMed [Internet]. [zitiert 12. August 2022]. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35456024/>
98. Aleixo GFP, Shachar SS, Nyrop KA, Muss HB, Malpica L, Williams GR. Myosteatos and prognosis in cancer: Systematic review and meta-analysis. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. Januar 2020;145:102839.
99. Miljkovic I, Vella CA, Allison M. Computed Tomography-Derived Myosteatos and Metabolic Disorders. *Diabetes Metab J*. Juli 2021;45(4):482–91.
100. Correa-de-Araujo R, Harris-Love MO, Miljkovic I, Fragala MS, Anthony BW, Manini TM. The Need for Standardized Assessment of Muscle Quality in Skeletal Muscle Function Deficit and Other Aging-Related Muscle Dysfunctions: A Symposium Report. *Front Physiol*. 15. Februar 2017;8:87.
101. Lobo DN, Gianotti L, Adiamah A, Barazzoni R, Deutz NEP, Dhataria K, u. a. Perioperative nutrition: Recommendations from the ESPEN expert group. *Clin Nutr*. November 2020;39(11):3211–27.
102. Natalie E A Irwin, June Fabian, Kapila R Hari, Liam Lorentz, Adam Mahomed, Jean F Botha. Myosteatos, the more significant predictor of Outcome: An Analysis of the Impact of Myosteatos, Sarcopenia, and Sarcopenic Obesity on Liver Transplant Outcome in Johannesburg, South Africa. 9. August 2021;
103. Nakahara S, Takasaki M, Abe S, Kakitani C, Nishioka S, Wakabayashi H, u. a. Aggressive nutrition therapy in malnutrition and sarcopenia. *Nutrition*. April 2021;84:111109.
104. Schuetz P, Seres D, Lobo DN, Gomes F, Kaegi-Braun N, Stanga Z. Management of disease-related malnutrition for patients being treated in hospital. *Lancet*. 20. November 2021;398(10314):1927–38.
105. Ladeiras-Lopes R, Sampaio F, Bettencourt N, Fontes-Carvalho R, Ferreira N, Leite-Moreira A, u. a. The Ratio Between Visceral and Subcutaneous Abdominal Fat Assessed by Computed Tomography Is an Independent Predictor of Mortality and Cardiac Events. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. Mai 2017;70(5):331–7.
106. Fialho A, Fialho A, Thota P, McCullough A, Shen B. Higher visceral to subcutaneous fat ratio is associated with small intestinal bacterial overgrowth. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. September 2016;26(9):773–7.
107. Quigley EMM. The Spectrum of Small Intestinal Bacterial Overgrowth (SIBO). *Curr Gastroenterol Rep*. Januar 2019;21(1):3.
108. Rao SSC, Bhagatwala J. Small Intestinal Bacterial Overgrowth: Clinical Features and Therapeutic Management. *Clin Transl Gastroenterol*. Oktober 2019;10(10):e00078.
109. Ghosh G, Jesudian AB. Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Patients With Cirrhosis. *J Clin Exp Hepatol*. April 2019;9(2):257–67.
110. Jeong HM, Kim DJ. Bone Diseases in Patients with Chronic Liver Disease. *Int J Mol Sci*. 31. August 2019;20(17):E4270.
111. Guañabens N, Monegal A, Muxi A, Martinez-Ferrer A, Reyes R, Caballería J, u. a. Patients with cirrhosis and ascites have false values of bone density: implications for the diagnosis of osteoporosis. *Osteoporos Int*. April 2012;23(4):1481–7.
112. Labio ED, Del Rosario DB, Strasser SI, McCaughan GW, Crawford BA. Effect of ascites on bone density measurement in cirrhosis. *J Clin Densitom*. Dezember 2007;10(4):391–4.
113. Gundling F, Seidl H, Löffler N, Strassen I, Schepp W. [Metabolic disturbances in liver cirrhosis (part 1)--hepatic osteopathy and malnutrition]. *Dtsch Med Wochenschr*. November 2009;134(48):2461–4.
114. Colombato L. The role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) in the management of portal hypertension. *J Clin Gastroenterol*. 2007;41 Suppl 3:S344-351.
115. Palikhe M, Xue H, Jha RK, Li YC, Yuan J, Wang J, u. a. Changes in portal

- hemodynamics after TIPS in liver cirrhosis and portal hypertension. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. Mai 2013;48(5):570–6.
116. Schindler P, Heinzow H, Trebicka J, Wildgruber M. Shunt-Induced Hepatic Encephalopathy in TIPS: Current Approaches and Clinical Challenges. *J Clin Med*. 23. November 2020;9(11):E3784.
  117. Toshikuni N, Arisawa T, Tsutsumi M. Nutrition and exercise in the management of liver cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 21. Juni 2014;20(23):7286–97.
  118. Ibrahim MM. Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences. *Obes Rev*. Januar 2010;11(1):11–8.
  119. Anand AC. Nutrition and Muscle in Cirrhosis. *J Clin Exp Hepatol*. Dezember 2017;7(4):340–57.
  120. Ronald J, Bozdogan E, Zaki IH, Kappus MR, Choi SS, Martin JG, u. a. Relative Sarcopenia With Excess Adiposity Predicts Survival After Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Creation. *AJR Am J Roentgenol*. Januar 2020;214(1):200–5.
  121. Crismale JF, Friedman SL. Acute Liver Injury and Decompensated Cirrhosis. *Med Clin North Am*. Juli 2020;104(4):647–62.
  122. Zeng X, Shi ZW, Yu JJ, Wang LF, Luo YY, Jin SM, u. a. Sarcopenia as a prognostic predictor of liver cirrhosis: a multicentre study in China. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. Dezember 2021;12(6):1948–58.
  123. Dajti E, Renzulli M, Ravaioli F, Marasco G, Vara G, Brandi N, u. a. The interplay between sarcopenia and portal hypertension predicts ascites and mortality in cirrhosis. *Dig Liver Dis*. 2. Dezember 2022;S1590-8658(22)00789-7.
  124. Engelmann C, Aehling NF, Schob S, Nonnenmacher I, Handmann L, Macnaughtan J, u. a. Body fat composition determines outcomes before and after liver transplantation in patients with cirrhosis. *Hepatol Commun*. August 2022;6(8):2198–209.
  125. Guañabens N, Parés A. [Osteoporosis in liver cirrhosis]. *Gastroenterol Hepatol*. 2012;35(6):411–20.
  126. Zaccherini G, Bernardi M. The role and indications of albumin in advanced liver disease. *Acta Gastroenterol Belg*. Juni 2019;82(2):301–8.
  127. Garcia-Martinez R, Caraceni P, Bernardi M, Gines P, Arroyo V, Jalan R. Albumin: pathophysiologic basis of its role in the treatment of cirrhosis and its complications. *Hepatology*. November 2013;58(5):1836–46.
  128. Silva-Fhon JR, Rojas-Huayta VM, Aparco-Balboa JP, Céspedes-Panduro B, Partezani-Rodrigues RA. Sarcopenia and blood albumin: A systematic review with meta-analysis. *Biomedica*. 22. September 2021;41(3):590–603.
  129. Walayat S, Martin D, Patel J, Ahmed U, N. Asghar M, Pai AU, u. a. Role of albumin in cirrhosis: from a hospitalist's perspective. *Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives*. 2. Januar 2017;7(1):8–14.
  130. Henriksen JH, Siemssen O, Krintel JJ, Malchow-Møller A, Bendtsen F, Ring-Larsen H. Dynamics of albumin in plasma and ascitic fluid in patients with cirrhosis. *Journal of Hepatology*. Januar 2001;34(1):53–60.
  131. Snyder CK, Lapidus JA, Cawthon PM, Dam TTL, Sakai LY, Marshall LM, u. a. Serum albumin in relation to change in muscle mass, muscle strength, and muscle power in older men. *J Am Geriatr Soc*. September 2012;60(9):1663–72.
  132. Gupta K, Bhurwal A, Law C, Ventre S, Minacapelli CD, Kabaria S, u. a. Acute kidney injury and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 14. Juli 2021;27(26):3984–4003.
  133. Praharaj DL, Anand AC. Clinical Implications, Evaluation, and Management of Hyponatremia in Cirrhosis. *J Clin Exp Hepatol*. April 2022;12(2):575–94.
  134. Han E, Kim MK, Im SS, Kim HS, Kwon TK, Jang BK. High Sodium Intake, as Assessed by Urinary Sodium Excretion, Is Associated with Nonalcoholic Fatty Liver Disease or Sarcopenia. *Gut Liver*. 1. November 2022;
  135. Lattanzi B, D'Ambrosio D, Merli M. Hepatic Encephalopathy and Sarcopenia: Two Faces of the Same Metabolic Alteration. *J Clin Exp Hepatol*. Februar

2019;9(1):125–30.

136. Krige J, Spence RT, Jonas E, Hoogerboord M, Ellsmere J. A New Recalibrated Four-Category Child-Pugh Score Performs Better than the Original Child-Pugh and MELD Scores in Predicting In-Hospital Mortality in Decompensated Alcoholic Cirrhotic Patients with Acute Variceal Bleeding: a Real-World Cohort Analysis. *World J Surg.* Januar 2020;44(1):241–6.

137. Bai YW, Liu JC, Yang CT, Wang YL, Wang CY, Ju SG, u. a. Inclusion of sarcopenia improves the prognostic value of MELD score in patients after transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1. September 2022;34(9):948–55.

138. Montano-Loza AJ, Duarte-Rojo A, Meza-Junco J, Baracos VE, Sawyer MB, Pang JXQ, u. a. Inclusion of Sarcopenia Within MELD (MELD-Sarcopenia) and the Prediction of Mortality in Patients With Cirrhosis. *Clin Transl Gastroenterol.* 16. Juli 2015;6:e102.

139. Rudler M, Weiss N, Bouzbib C, Thabut D. Diagnosis and Management of Hepatic Encephalopathy. *Clin Liver Dis.* Mai 2021;25(2):393–417.

140. Vizzutti F, Schepis F, Arena U, Fanelli F, Gitto S, Aspite S, u. a. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS): current indications and strategies to improve the outcomes. *Intern Emerg Med.* Januar 2020;15(1):37–48.

141. Tantai X, Liu Y, Yeo YH, Praktiknjo M, Mauro E, Hamaguchi Y, u. a. Effect of sarcopenia on survival in patients with cirrhosis: A meta-analysis. *J Hepatol.* März 2022;76(3):588–99.

142. Lucero C, Verna EC. The Role of Sarcopenia and Frailty in Hepatic Encephalopathy Management. *Clin Liver Dis.* August 2015;19(3):507–28.

143. Nardelli S, Lattanzi B, Torrisi S, Greco F, Farcomeni A, Gioia S, u. a. Sarcopenia Is Risk Factor for Development of Hepatic Encephalopathy After Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Placement. *Clin Gastroenterol Hepatol.* Juni 2017;15(6):934–6.

144. Cai W, Lin H, Qi R, Lin X, Zhao Y, Chen W, u. a. Psoas Muscle Density Predicts Occurrences of Hepatic Encephalopathy in Patients Receiving Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunts within 1 year. *Cardiovasc Intervent Radiol.* Januar 2022;45(1):93–101.

145. Esmat S, Garem NE, Raslan H, Elfekki M, Sleem GA. Critical flicker frequency is diagnostic of minimal hepatic encephalopathy. *J Investig Med.* Dezember 2017;65(8):1131–5.

146. Kircheis G, Wettstein M, Timmermann L, Schnitzler A, Häussinger D. Critical flicker frequency for quantification of low-grade hepatic encephalopathy. *Hepatology.* Februar 2002;35(2):357–66.

147. Gioia S, Ridola L, Cristofaro L, Merli M, Faccioli J, Riggio O, u. a. The improvement in body composition including subcutaneous and visceral fat reduces ammonia and hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Liver Int.* Dezember 2021;41(12):2965–73.

148. Kalaitzakis E, Olsson R, Henfridsson P, Hugosson I, Bengtsson M, Jalan R, u. a. Malnutrition and diabetes mellitus are related to hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis. *Liver Int.* November 2007;27(9):1194–201.

149. Després JP. Abdominal obesity as important component of insulin-resistance syndrome. *Nutrition.* Oktober 1993;9(5):452–9.

150. Badillo R, Rockey DC. Hepatic hydrothorax: clinical features, management, and outcomes in 77 patients and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* Mai 2014;93(3):135–42.

151. Lv Y, Han G, Fan D. Hepatic Hydrothorax. *Ann Hepatol.* Februar 2018;17(1):33–46.

## **6 Anhang**

-entfällt-

## **7 Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich mich bei den Menschen bedanken, mit deren Hilfe ich diese Arbeit erstellen konnte:

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Professor Dr. Sven Loosen, ohne dessen fachliche Expertise, stetige Geduld, Motivation und Zeitaufwand diese Arbeit nicht hätte gelingen können.

Darüber hinaus bedanke ich mich bei meinem Co-Betreuer Dr. Anselm Kunstein für die Ideengebung und Durchsicht dieser Abhandlung. Außerdem gilt mein Dank Herrn Professor Dr. Christoph Roderburg für die Anregungen und Korrekturen.

Des Weiteren danke ich Herrn Professor Dr. Johannes G. Bode für die Bereitstellung der Daten.

Und zuletzt gilt mein außerordentlicher Dank meinen Eltern und meiner Schwester.