

**Diplomarbeit**

**Pics4Health – Selfies zur Diagnose von Sarkopenie**

eingereicht von

**Benedikt Hinxlage**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**klinischen Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie**

unter der Anleitung von Betreuer\*innen

**Assoc. Prof. Priv. Doz. Dr. Vanessa Stadlbauer-Köllner und  
Priv.-Doz. Mag.rer.nat. PhD. Angela Horvath**

*Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, am 21.05.2022*

*Benedikt Hinxlage eh*

## Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die mich während der Anfertigung dieser Diplomarbeit unterstützt haben. Insbesondere gilt mein Dank den folgenden Personen, ohne deren Hilfe die Anfertigung dieser Diplomarbeit niemals zustande gekommen wäre:

Mein Dank gilt zunächst meiner Doktormutter, Frau Assoc. Prof. Priv. Doz. Dr. Vanessa Stadlbauer-Köllner, für die Betreuung dieser Arbeit sowie der freundlichen Hilfe und Unterstützung. Insbesondere der konstruktive Austausch und die regelmäßigen Gespräche auf fachlicher und persönlicher Ebene waren stets eine große Hilfe für mich und haben mich stets positiv beeinflusst und ermutigt.

Besonderer Dank gilt auch Nicole Feldbacher und Julia Traub für die wissenschaftliche Zusammenarbeit und Unterstützung zur Durchführung der klinischen Studie. Diese war stets geprägt von einer angenehmen Atmosphäre, wertvollen Diskussionen und gegenseitiger Unterstützung.

Schließlich möchte ich noch allen Patienten\*innen danken, die sich bereit erklärt haben, an dieser Studie teilzunehmen.

# Inhaltsverzeichnis

## Inhaltsverzeichnis

|  |      |
|--|------|
| Danksagungen .....   | ii   |
| Inhaltsverzeichnis .....   | iii  |
| Abkürzungen und deren Erklärungen.....   | v    |
| Abbildungsverzeichnis .....  | vi   |
| Tabellenverzeichnis .....  | vii  |
| Zusammenfassung .....  | viii |
| Abstract.....  | x    |
| 1 Einleitung .....   | 1    |
| 1.1 Hypothese - Es ist möglich, dass Sarkopenie durch die Analyse von Porträtbildern („Selfies“) von Patienten*innen mit Hilfe von Künstliche-Intelligenz-Technologie über eine Smartphone-/Mobilgeräte-Anwendung diagnostiziert werden kann ..... | 1    |
| 1.2 Hintergrund - Was ist Sarkopenie? .....  | 3    |
| 1.3 Epidemiologische Gegebenheiten und Ursachen der Sarkopenie – nur ein geriatrisches Syndrom?.....   | 4    |
| 1.4 Diagnosekriterien – Presarkopenie, Sarkopenie und schwere Sarkopenie .....   | 7    |
| 1.4.1 Relevanz der Früherkennung – Sarkopenie eine unterdiagnostizierte Erkrankung?.....   | 9    |
| 1.4.2 Identifizierung der Sarkopenie – Messung der Sarkopenieparameter.....  | 10   |
| 1.4.2.1 Muskelmasse, -kraft und körperliche Leistungsfähigkeit .....   | 10   |
| 1.4.2.2 SARC – F: Ein Symptomenscore zur Vorhersage von Sarkopenie (oder Fragebögen zur Diagnose der Sarkopenie).....  | 14   |
| 1.4.2.3 Biomarker in der Diagnostik von Sarkopenie .....   | 15   |
| 1.5 Sarkopenie und andere Erkrankungen .....   | 16   |
| 1.5.1 Leberzirrhose – Ursachen und Diagnosestellung .....  | 17   |
| 1.5.2 Assoziation zwischen Leberzirrhose und Sarkopenie oder: Sarkopenie bei Leberzirrhose .....   | 18   |
| 1.5.3 Therapieansätze .....  | 19   |
| 1.5.3.1 Ernährungsstrategien und Bewegung zur Bewältigung des fortschreitenden Muskelverlustes .....   | 19   |
| 1.5.3.2 Spezielle Strategien durch Ausnutzen molekularer Mechanismen .....   | 20   |
| 1.6 Facerecognition – Pics4Health .....  | 20   |
| 1.6.1 Entwicklung des Deep Learning Algorithmus .....  | 21   |
| 2 Material und Methoden .....  | 22   |
| 2.1 Fragestellung und Zielsetzung .....  | 22   |
| 2.2 Materialien und Geräte .....   | 23   |
| 2.3 Studiendesign.....   | 23   |
| 2.4 Studiendurchführung .....  | 24   |

|       |  |    |
|-------|--|----|
| 2.5   | Datenerfassung und Dokumentation.....  | 25 |
| 3     | Ergebnisse – Resultate.....  | 25 |
| 3.1   | Sichtung der Daten.....  | 25 |
| 3.2   | Drop outs, Prescreening Failures und potentielle Kandidaten*innen.....                                   | 26 |
| 3.3   | Demografische Daten .....  | 28 |
| 3.4   | Korrelationen innerhalb der Kohorte.....   | 30 |
| 3.5   | Diagnose Sarkopenie mittels einer Applikation möglich?.....  | 36 |
| 4     | Diskussion .....   | 38 |
| 4.1   | Probleme bei der Rekrutierung und Organisation .....   | 38 |
| 4.2   | Interpretation der Ergebnisse unter Berücksichtigung der Zielsetzung und<br>limitierender Faktoren ..... | 38 |
| 4.2.1 | Unterschiede in der Bildbearbeitung MRT und CT-Bildern mittels<br>Tomovision SlicOmatic Software® .....  | 39 |
| 4.3   | Vergleich der Ergebnisse mit der Literatur.....  | 40 |
| 4.4   | Besonderheit der Studie .....  | 41 |
| 4.5   | Ein Ausblick: Verwendung einer App mit Künstlicher Intelligenz als<br>diagnostisches Mittel .....        | 42 |
| 5     | Schlussfolgerung .....   | 46 |
| 6     | Literaturverzeichnis.....  | 47 |

## **Abkürzungen und deren Erklärungen**

DXA – Dual-Röntgen-Absorptiometrie

GH – Growth Hormon

IGF-1 – Insulin-like Growth Faktor 1

ALM – Appendikuläre skelettale Muskelmasse

SMI – Skelettmuskelindex

SPPB – Short Physical Performance Battery

INR – International Normalized Ratio

IMAT – intramuskuläres Fett

## Abbildungsverzeichnis

|  |    |
|--|----|
| Abbildung 1 - Schematische Darstellung der Softwarearchitektur der Pics4Health STUDY App .....                                       | 21 |
| Abbildung 2 - Schematischer Ablauf der Patienten*innenrekrutierung.....  | 27 |
| Abbildung 3 - Prozentuale Verteilung der Geschlechter innerhalb der Studie .....   | 28 |
| Abbildung 4 - Verteilungsmuster der an Sarkopenie erkrankten Patienten*innen .....   | 29 |
| Abbildung 5 - Verteilungsmuster der an Sarkopenie erkrankten Patienten*innen .....   | 30 |
| Abbildung 6 - Lumbale Muskelmasse in Abhängigkeit vom BMI bei Leberzirrhose ..   | 31 |
| Abbildung 7 - Lumbale Muskelmasse bei Patienten*innen mit Sarkopenie.....  | 32 |
| Abbildung 8 - Verhältnis von Griffkraft und lumbaler Muskelmasse bei Patienten*innen mit und ohne Leberzirrhose .....                | 32 |
| Abbildung 9 - Auswirkungen der Ausübung Sport auf die Griffkraft bei Patienten*innen mit Leberzirrhose.....                          | 34 |
| Abbildung 10 - Auswirkungen der Ausübung von Sport auf die Griffkraft bei Patienten*innen mit Leberzirrhose.....                     | 35 |
| Abbildung 11- Auswirkungen der Ausübung von Sport auf die lumbale Muskelmasse auf Höhe L3 bei Patienten*innen mit Leberzirrhose..... | 35 |
| Abbildung 12 - Albuminsyntheseleistung der Leber bei Patienten*innen mit und ohne Leberzirrhose.....                                 | 36 |
| Abbildung 13 - ROC-Kurve für den SFSS Score von 10 erfahrenen Hepatologen*innen .  | 37 |

## Tabellenverzeichnis

|   |    |
|---|----|
| Tabelle 1 – Vergleich von sarkopenen und nicht-sarkopenen Patienten*innen .....   | 2  |
| Tabelle 2 - Kriterien zur Bestimmung der Sarkopenie nach EWGSOP 2010.....   | 8  |
| Tabelle 3 - Kriterien zur Bestimmung der Sarkopenie nach EWGSOP 2019.....   | 8  |
| Tabelle 4 - Charakteristiken der Patienten*innen mit und ohne Sarkopenie .....  | 28 |
| Tabelle 5 - Patientencharakteristiken (Gesamte Kohorte und Vergleich zwischen zirrhotischen und nicht-zirrhotischen Patienten*innen)..... | 29 |

# Zusammenfassung

## Hintergrund

Bei der Sarkopenie handelt es sich um ein Erkrankungsbild, das durch progressiven und generalisierten Verlust der skelettalen Muskelmasse und -kraft gekennzeichnet ist. Sie führt zu einem beeinträchtigten Gesundheitszustand und Verlust der Unabhängigkeit der Erkrankten, zudem birgt sie ein stark erhöhtes Risiko für Stürze, Infektionen, Brüche, körperlicher Behinderungen und sogar die Sterblichkeit ist folglich erhöht. Aktuell betrifft die Sarkopenie zwischen 2.13 % und 3.88 % der Menschen in Europa, mit steigender Tendenz. Aufgrund der mangelhaften Verfügbarkeit von kosten- und zeitsparenden Diagnoseverfahren ist die Sarkopenie eine im klinischen Alltag unterdiagnostizierte Erkrankung.

## Ziel der Studie

Ziel dieser Arbeit ist es herauszufinden, ob man die Erkrankung Sarkopenie anhand der Analyse von Porträtbildern mit Hilfe einer künstlichen Intelligenz-Technologie über eine Smartphone-/Mobilgeräte-Anwendung diagnostizieren kann, um somit die Früherkennung der Erkrankung zu fördern.

## Methoden

Im Zeitraum von 10/2019 bis 03/2020 wurden insgesamt 38 Patienten\*innen prospektiv in die Studie aufgenommen und Gesichtsporträts mittels der App Pics4Health angefertigt. Zur Diagnose Sarkopenie wurde die Definition der European working Group on Saropenia of Older People (EWGSOP) von 2010 herangezogen. Hierfür verwendete Parameter sind die Muskelmasse (Lumbalmuskel Index), Muskelkraft (Griffkraft) und die körperliche Leistungsfähigkeit (Gehgeschwindigkeit). Zusätzlich werden einige Biomarker in die Studie mit einbezogen, die im Verlauf in einem multivarianten Modell zur Verbesserung der Genauigkeit der Diagnose anhand von Gesichtsporträts getestet werden. Zu den wichtigsten Biomarkern zählen Agrin, Testosteron, Growth Hormon, Myostatin, Follistatin, Brain-derived Neurotrophic Factor, Irisin, Interleukin 1 und 6, Tumor Nekrose Faktor alpha, Butyryl-Cholinesterase und Kreatin.

## Ergebnisse

Die mittels der Pics4Health STUDY App angefertigten Bilder werden 10 erfahrenen Hepatologen\*innen präsentiert. Nur anhand der gemachten Bilder, ohne Kenntnis des Krankheitszustandes, wird versucht, die Diagnose zu stellen. Mittels eines “Sarcopenia-Face Sum Score” (SFFS) werden die zu vergebenden Punkte (1 Punkt für das Vorhandensein der Sarkopenie und 0 Punkte für das Fehlen der Sarkopenie) zwischen 0 und 10 Punkten gezählt. Die Ärzte\*innen erkennen mit einer Sensitivität von 68.42 % und einer Spezifität von 100 % die Sarkopenie. In schweren Fällen der Sarkopenie liegt die Sensitivität bei 100 %.

## Schlussfolgerung

Diese ersten Analysen zeigen, dass man in der Lage ist, eine Softwareapplikation zu entwickeln, die medizinisches Personal unterstützt, Gesichtsporträts anzufertigen und diese auf einer geschützten Cloud zu speichern. Dies zeigt, dass die Nutzung einer mobilen Applikation zur Analyse von Gesichtsporträts bei der Diagnostik von Sarkopenie zukünftig möglich ist. Dies bietet die Grundlage, auf derer der Deep Learning Algorithmus ausgebaut werden kann, damit die Genauigkeit der Vorhersage der Erkrankung optimiert werden und zukünftig als diagnostisches Mittel im klinischen Alltag Anwendung finden kann.

# Abstract

## Background

The medical disorder known as sarcopenia is signaled by the general loss of muscle mass and power. Consequently the state of health is affected, the patient forfeits their independence and there is massive increase in the risk of fractures, infections, disablements leading to increased fatality. Currently sarcopenia affects between 2.13 % and 3.88 % of the population in Europe with a rising tendency. Due to the scarce availability of cost and time saving diagnostic procedures sarcopenia is an under-diagnosed illness in daily clinical processes.

## Aim of the Study

The aim of the study is to ascertain if the condition sarcopenia can be diagnosed by the analysis of facial pictures using the support of artificial intelligence technology in a Smartphone or other mobile apparatus and therefore improve early detection.

## Methods

During the time period between 10 / 2019 and 03 / 2020 a total 38 patients were prospectively enrolled in the study and portraits were taken using the App “Pics4Health”. The definition of the EWGSOP i.e. the European Working Group on Sarcopenia of Older People 2010 was used to diagnose sarcopenia. The parameters used for this purpose are: muscle mass (muscle index), muscular strength (strength of grip) and muscle function (walking velocity). Additionally several biomarkers were assigned to the study to enable the improvement of the exactitude of the diagnosis of the portraits while using a multivariate version. The following biomarkers named are the most important: agrin, testosterone, growth hormone, myostatin, follistatin, brain-derived neurotrophic factor, irisin, interleukin1 and 6, tumor necrosis factor alpha, butyl-cholinesterase and creatin.

## Results

The pictures produced by the “Pics4Health” study were presented to ten experienced hepatologists to judge whether they thought that the patients suffered from sarcopenia or not. By means of a Sarcopenia Face Sum Score (SFSS) the assigned points between 0 and 10 were counted (1 point for a sarcopenia present and zero points for no sarcopenia). The

doctors identified the sarcopenia with an analytical sensitivity of 68.42 % and in a specificity of 100 %. The sensitivity diagnose severe sarcopenia was 100 %.

### Conclusion

The preliminary analysis showed that it is possible to develop a software application that can support medical personnel make portraits and subsequently store them in a protected cloud. Hence, in the future, the use of a mobile application to analyze a portrait in the diagnosis is possible. Thus a basis to enlarge the deep learning algorithm is provided. Consequently the exactitude of the prognosis of the illness can be optimized and, in the future, applied in the daily clinical diagnostic processes.

# 1 Einleitung

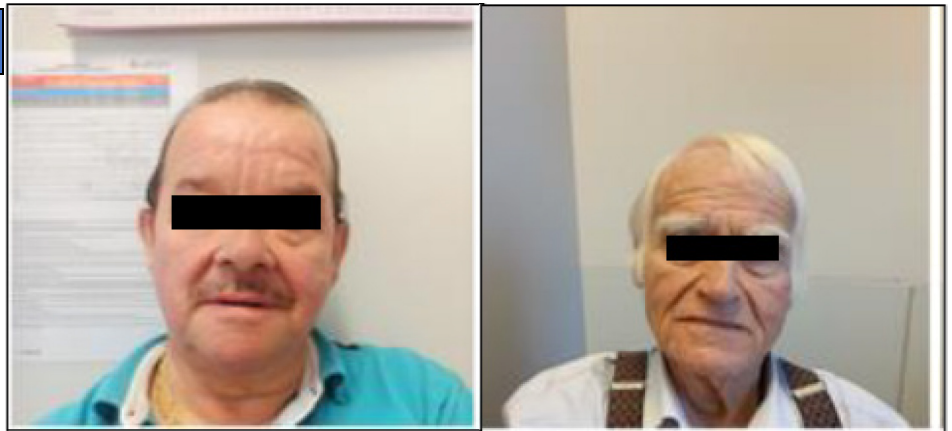
## 1.1 **Hypothese - Es ist möglich, dass Sarkopenie durch die Analyse von Porträtbildern („Selfies“) von Patienten\*innen mit Hilfe von Künstliche-Intelligenz-Technologie über eine Smartphone-/Mobilgeräte-Anwendung diagnostiziert werden kann**

Aufgrund der mangelhaften Verfügbarkeit von kosten- und zeitsparenden Diagnoseverfahren ist die Sarkopenie eine im klinischen Alltag unterdiagnostizierte Erkrankung. Die Entwicklung einer mobilen Applikation, die idealerweise dann auch mittels Deep Learning Algorithmen (Künstliche Intelligenz) die Sarkopenie aus Porträts automatisiert diagnostizieren kann, würde die Früherkennung fördern und das Bewusstsein für die Krankheit verbessern. Man wäre in der Lage, durch Früherkennung von Sarkopenie eine spezifische Therapie einzuleiten, um somit Spätkomplikationen verhindern zu können und die Lebensqualität der Patienten\*innen zu wahren.

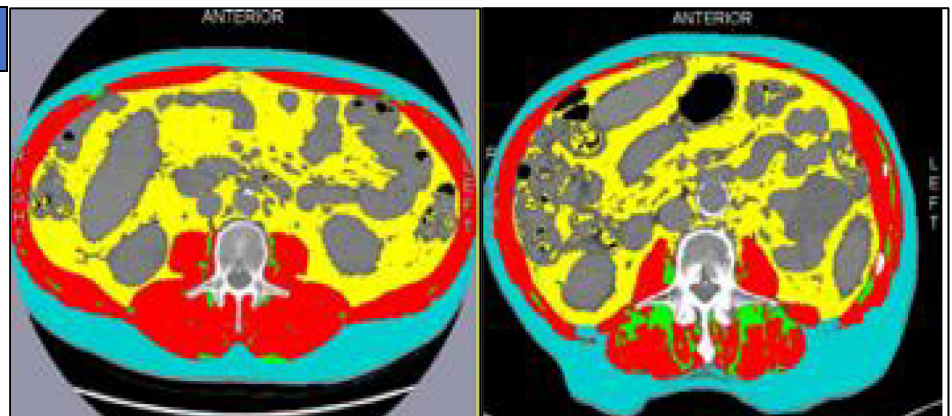
Sarkopenie betrifft alle skelettalen Muskeln, daher verlieren Patienten\*innen auch Gesichtsmuskulatur. Die Temporalmuskeldichte ist in der Literatur als prognostischer Prädiktor für eine Reihe von Krankheitszuständen beschrieben.(1,2) Dennoch ist hierzu eine MRT oder CT-Untersuchung notwendig und führt zu den zuvor beschriebenen Problemen. Erfahrene Kliniker\*innen sind überzeugt, dass sie Sarkopenie lediglich anhand der Gesichter der Patienten\*innen diagnostizieren können, dies wurde prospektiv evaluiert. Ein Beispiel ist unterhalb zu sehen.

## Hypothese: Sarkopenie ist anhand von Porträt-Fotos erkennbar

### Gesichtsporträt



### CT Scan



| Diagnosekriterien                     | Nicht – Sarkopene Patient*innen | Sarkopene Patient*innen |
|---------------------------------------|---------------------------------|-------------------------|
| L3 (cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> ) | 67,2                            | 39,8                    |
| Griffkraft (kg)                       | 41,3                            | 24,7                    |
| Gehgeschwindigkeit (m/sec)            | 0,63                            | 0,49                    |

Tabelle 1 – Vergleich von sarkopenen und nicht-sarkopenen Patienten\*innen

Beispiel von Patientenportraits, die dazu korrespondierenden CT – Scans und Daten der L3 Muskelmasse, Griffkraft und der Gehgeschwindigkeit für einen nicht – sarkopenen Patienten links und einen sarkopenen Patienten rechts. Die Patienten haben ihre Einverständniserklärung zur Verwendung der Daten erteilt. Ergebnisse zeigen, dass Patienten mit Sarkopenie an einer Abnahme der Gesichtsmuskulatur leiden, vor allem im Bereich der Schläfen und unterhalb des Wangenknochens.

## 1.2 **Hintergrund - Was ist Sarkopenie?**

Definition – Was ist Sarkopenie?

Sarkopenie ist eine Erkrankung, die durch progressiven und generalisierten Verlust der skelettalen Muskelmasse und -kraft gekennzeichnet ist und ein dramatisch erhöhtes Risiko für Stürze, Brüche, körperliche Behinderungen, Infektionen und Sterblichkeit birgt.(3-5) Somit stellt Sarkopenie einen beeinträchtigten Gesundheitszustand mit hohem persönlichen Tribut dar, da diese Beeinträchtigungen tägliche Aktivitäten erschweren und mit einem Verlust der Unabhängigkeit einhergehen.(3)

Bereits 1989 hatte Irwin Rosenberg erstmals den Begriff Sarkopenie (aus dem Griechischen hergeleitet mit sarx für Fleisch und penia für Mangel) vorgeschlagen, um den altersbedingten Verlust der Muskelmasse zu beschreiben.(6) Der von Irwin definierte Terminus, der sich nur auf die Muskelmasse bezieht, ist jedoch von begrenztem klinischen Wert.(3,7)

Daher wurde argumentiert, dass der Begriff Dynapenie den altersbedingten Muskelverlust und die –funktion besser beschreibt. Da Sarkopenie jedoch ein anerkannter Begriff ist, würde das Ersetzen nur zu weiterer Verwirrung führen. Im Jahr 2010 wurde der Terminus von der European Working Group of Sarcopenia in Older People exakter definiert. Hier bezog man sich auf die Muskelmasse und die Muskelstärke gleichermaßen. „Sarcopenia is a syndrome characterised by progressive and generalised loss of skeletal muscle mass and strength with a risk of adverse outcomes such as physical disability, poor quality of life and death“.(3)

In der Definition der EWGSOP2 aus dem Jahr 2018/2019 wurde die niedrige Muskelkraft weiter in den Vordergrund gerückt und als primärer Parameter der Sarkopenie deklariert, da die Muskelkraft eine genauere Vorhersage über negative Folgen der Erkrankung gibt und als zuverlässigste Determinante für die Muskelfunktion gilt. Die Änderung soll die Identifizierung von Sarkopenie in der Praxis erleichtern, allerdings zeigen sich bei unterschiedlichen Grunderkrankungen Diskrepanzen in der Detektion von Sarkopenie zwischen den Definitionen.(8) Ebenso wurde die Muskelqualität in den Begriff der Sarkopenie integriert. Die Muskelqualität beschreibt dabei die mikroskopischen und makroskopischen Aspekte der Muskelzusammensetzung und Architektur besonders gut.(9)

### **1.3 Epidemiologische Gegebenheiten und Ursachen der Sarkopenie – nur ein geriatrisches Syndrom?**

Die Prävalenz der Sarkopenie variiert sehr stark zwischen den verschiedenen Nationalitäten. So zeigen Studien, dass die Inzidenz bei Männern von 4.0% bis 27.1% und bei Frauen von 2.5% bis 22.1% reicht. Die Spanne lässt sich einerseits durch die je nach Land bzw. Kontinent abweichenden Diagnosekriterien, andererseits durch die unterschiedlichen Testverfahren erklären. Auch biologische und kulturelle Kriterien sind bei der Argumentation nicht außer Acht zu lassen.(10)

In den 28 EU-Staaten Europas (Stand 2016) leben zwischen 2.13% - 3.88% Menschen, die an Sarkopenie leiden. In absoluten Zahlen ausgedrückt sind es zwischen 10.869.527 und 19.740.527 Menschen. Bis zum Jahr 2045 soll die Zahl der an Sarkopenie leidenden Menschen dabei je nach verwendeter Definition zur Prävalenzschätzung zwischen 18 und 32 Millionen liegen.(11) Gemessen an der Weltbevölkerung leiden 5-13% der 60-70-Jährigen nach den Definitionskriterien der Sarkopenie in der gängigen Literatur an Sarkopenie. Bis zum Alter von 80 Jahren und darüber hinaus beträgt die Prävalenz zwischen 11 bis sogar 50%.

Da im Jahr 2025 die Zahl der über 60-Jährigen in etwa 1,2 Milliarden betragen soll, sind vermutlich über 50 Millionen Menschen von Sarkopenie betroffen. Bis zum Jahr 2050 sollen es nach Hochrechnungen sogar über 200 Millionen Menschen sein.(3) Diese Zahlen zeigen einen demografischen Wandel an und machen klar, wie wichtig die Diagnosestellung in Zukunft sein wird.

Sarkopenie ist ein wichtiges geriatrisches Syndrom und wurde lange mit dem Altern und alten Menschen in Verbindung gebracht, aber jüngste Entwicklungen rund um die Sarkopenie haben gezeigt, dass sie ebenfalls in früheren Lebensabschnitten eintreten kann.(3,9,12)

Die Sarkopenie hat viele Ursachen, die über das Altern hinausgehen und somit Auswirkungen auf die Interventionen, die die Entwicklung von Sarkopenie verzögern oder sogar verhindern sollen, haben. Für den klinischen Alltag ist es hilfreich, die Sarkopenie in zwei Kategorien zu unterteilen.

Die primäre oder auch altersabhängige Sarkopenie beschreibt jenen Zustand, wenn keine andere Ursache als das Altern festgestellt werden kann.(3) Sarkopenie wird jedoch als sekundär angesehen, wenn andere Ursachen oder zusätzlich zum Altern Gründe gefunden wurden, die als offensichtliche Ursache angesehen werden.(3,9)

Während des Alterns gehen vom 20. bis zum 80. Lebensjahr durchschnittlich ca. 25-40% der Muskelmasse und des Muskelquerschnittes verloren.(7) Bei der primären Sarkopenie sind überwiegend der Mangel an Sexualhormonen und einige andere wichtige Hormone sowie die mitochondrialen Dysfunktionen als Hauptursachen zu nennen. Altern geht dabei mit einer Veränderung der Hormonproduktion und Empfindlichkeit einher. Besonders GH/IGF1, Androgene, Kortikosteroide, Insulin und Östrogene sind dabei betroffen.(13) Die Testosteronkonzentration bei Männern korreliert mit der vorhandenen Muskelmasse und sinkt ab dem 30. Lebensjahr jährlich um 1%. Bei Frauen ist der verstärkte Rückgang der Muskelkraft ab dem 55. Lebensjahr auf den Abfall der Östrogenkonzentration zurückzuführen.(5) GH führt zu einer Fusion der Muskelvorläuferzellen zu Muskelzellen. Die abnehmende Growth Hormon – Konzentration führt zu einer Zunahme des viszeralen Fettgewebes und einer Abnahme an fettfreier Körpermasse (= Lean body mass) und Knochendichte.(13) Außerdem kommt es in der Leber zur GH – abhängigen Synthese von IGF-1, welches eine Schlüsselfunktion im Muskel- und Knochenwachstum hat. Eine verringerte IGF-1 Expression trägt wahrscheinlich zum Muskelverlust bei.(5)

Die Mitochondrienfunktion und auch die Biogenese sind wahrscheinlich in der Skelettmuskulatur älterer Menschen verändert. Das Protein Myostatin unterdrückt die Wirkung des Transkriptions – Co – Aktivators PGC-1 $\alpha$ , der die Biogenese von Mitochondrien eigentlich stärken soll. Eine verringerte Biogenese und Funktion der Mitochondrien hat einen Einfluss auf die mitochondriale Oxidationskapazität und steht vermutlich mit einer verringerten körperlichen Leistungsfähigkeit in Zusammenhang. Außerdem stimuliert das Protein Myostatin Muskelatrophie, indem es die Bildung des transkriptionsverändernden SMAD – Proteinkomplexes induziert. Schließlich kann man sagen, dass die Fähigkeit der Skelettmuskulatur, zu regenerieren und sich zu erneuern, mit dem Altern deutlich abnimmt. Die Stammzellen der Skelettmuskulatur, die für die Regeneration von entscheidender Bedeutung sind, scheinen insofern bei älteren Menschen beeinträchtigt zu sein, da die Bewegungsfähigkeit und Migration der Zellen im Vergleich zu denen bei jüngeren Menschen stark verringert ist.(4,5)

Zu den Auslösern der sekundären Sarkopenie zählen eine Reihe von Erkrankungen, die vor allem das Herz, die Niere, Lunge, Leber und das Gehirn betreffen. Auch Malnutrition, körperliche Inaktivität und hormonelle Faktoren gehören zu den Ursachen, sind jedoch zum Teil auch altersbedingt.(3,4,9) Bekannt ist, dass inflammatorische Pathomechanismen einiger Erkrankungen, speziell chronischer Erkrankungen, eine wichtige Rolle in der Entstehung der Sarkopenie spielen. Studien haben gezeigt, dass ein möglicher Zusammenhang zwischen der Konzentration des Zytokines Interleukin-6 und der Abnahme der Muskelkraft älterer Frauen, bezogen auf eine Abnahme der Gehgeschwindigkeit und erhöhtem Risiko für eine körperliche Behinderung, besteht.(14) Als mögliche Erklärung fungiert dabei die chronisch entzündliche Zytokinexposition auf die Satellitenzellen in den Muskelfasern, sodass eine schlechtere Muskelregeneration und somit ein verschlechterter Muskelaufbau/-erhalt vorliegt.(4) Entzündliche rheumatologische Erkrankungen wie Systemischer Lupus erythematodes oder Rheumatoide Arthritis sind mit der Muskelabnahme assoziiert, da die chronische Aktivierung der Entzündungswege einen negativen Einfluss auf die Muskelregeneration hat. Auch Nierenversagen oder Herzinsuffizienz sorgt über eine verstärkte Ausschüttung von Entzündungsmediatoren für das Entwickeln einer Sarkopenie.(4)

Auch neurodegenerative Erkrankungen haben einen Einfluss auf die Entstehung von Sarkopenie. Der Verlust an neuromuskulären Synapsen an den Fast – Twitch – Muskelfasern (Typ 2 – Fasern) spielt dabei eine besondere Rolle. Die daraus resultierende Atrophie wiederum führt dazu, dass die verbleibenden motorischen Einheiten ihre Arbeitsbelastung erhöhen müssen.(5) Typ II – Muskelfasern sind jedoch primär für kurze Belastungen ausgelegt, durch den Verlust dieser Fasern muss der Körper adaptieren. Es kommt zu einer Umwandlung in Type I – Fasern. Aufgrund der Wichtigkeit wurde an einer neuen Screening-Methode geforscht. Hierbei wird das C-terminale Fragment des Agrins für den Verlust an neuromuskulären Synapsen detektiert und dient somit als potentieller diagnostischer Marker bei Sarkopenie.(4) Agrin ist ein von den Motorneuronen synthetisiertes Protein, das vermutlich das Acetylcholinrezeptor stabilisiert. Neurotrypsin, eine Protease, spaltet Agrin, sodass das C-terminale Fragment freigesetzt wird und es zu einer Destabilisierung der Acetylcholinesterase kommt.(15)

Körperliche Inaktivität, sei es durch einen sitzenden Lebensstil oder aufgrund von krankheitsbedingter Immobilität oder Behinderung, trägt zur Entwicklung von Sarkopenie

bei. Die Krankheitslast führt zu verstärkter Müdigkeit sowie zu Schmerzen und folglich zu einer geringeren muskulären Beanspruchung, sodass Muskelmasse abgebaut wird. Physiologischerweise nimmt die Nahrungsaufnahme zwischen dem 25. und 75. Lebensjahr um 25 % ab. Sarkopenie kann sich als Folge einer mangelnden Zufuhr an Kalorien und Nährstoffen, sei es durch Malabsorption, Anorexie oder eingeschränkten Zugang zu gesunden Lebensmitteln oder eingeschränkter Essfähigkeit, entwickeln. Besonders die Proteinaufnahme und der sinkende Vitamin D – Spiegel korrelieren dabei sehr stark mit der verminderten Muskelkraft.(5,9)

Man kann nicht immer eine genaue Ursache isolieren, sodass mehrere Gründe als Auslöser zu detektieren sind. Somit fällt die Einteilung in primäre oder sekundäre Sarkopenie schwer, man kann jedoch durch Vorliegen mehrerer Ursachen den Schweregrad der Sarkopenie abschätzen.(3,4)

#### **1.4 Diagnosekriterien – Presarkopenie, Sarkopenie und schwere Sarkopenie**

Die Diagnose der Sarkopenie stellt eine Herausforderung dar. Aus diesem Grund ist sie bis heute eine von Ärzten\*innen unterdiagnostizierte Erkrankung. Die Diagnose stützt sich nach aktuellem Stand der Forschung auf klinische, radiologische und molekularbiologische Ergebnisse, die bis zum jetzigen Zeitpunkt nicht einheitlich sind. Unterschiedliche Definitionen der Sarkopenie erschweren die Entwicklung zielgerichteter und effektiver Interventionen im Kampf gegen die Erkrankung.(3) Vor allem zwischen Forschung und klinischer Praxis existiert in der Diagnose der Sarkopenie eine große Lücke, die es zu schließen bedarf. In der Klinik werden für die Beurteilung der Muskelkraft, Muskelmasse und körperliche Leistungsfähigkeit meistens unterschiedliche Referenzwerte und auch Geräte zur Bestimmung verwendet und erschweren damit die Diagnosestellung.(16) Das Staging und das Erkennen der verschiedenen Stadien sollen dazu beitragen, zielgerichtet Behandlungen auszuwählen.

Sarkopenie kann in drei Stadien eingeteilt werden. Niedrige Muskelkraft, geringe Muskelmasse und -qualität sowie eine schlechte körperliche Leistungsfähigkeit stellen die Marker zur Stadieneinteilung dar.(3,9) Wie bereits oben beschrieben, wurde bis 2018 die

Qualität der Muskelmasse zur Charakterisierung der Stadien nicht mit einbezogen und man nutzte lediglich die Menge an Muskelmasse. Das „Presarkopenie“-Stadium ist durch niedrige Muskelmasse gekennzeichnet. Das Stadium der „Sarkopenie“ zeichnet sich durch niedrige Muskelmasse und niedrige Muskelkraft oder verringerte körperliche Leistungsfähigkeit aus. Sind alle drei Kriterien zutreffend, spricht man von einer „schweren Sarkopenie“.(3)

In der überarbeiteten Definition der European Working Group on Sarcopenia in Older People wird zur Charakterisierung der „Presarkopenie“ nur die verringerte Muskelkraft herangezogen. Das Stadium der „Sarkopenie“ ist gegeben, sofern zusätzlich zur verringerten Muskelkraft eine verringerte Muskelmasse und -qualität vorliegt. Wenn alle drei Kriterien gegeben sind, wird es als „schwere Sarkopenie“ bezeichnet. (9)

In der folgenden Tabelle wird noch einmal eine Übersicht über die verschiedenen Stadien gegeben.

|                           | <b>Muskelmasse</b> | <b>Muskelkraft</b> | <b>Körperliche Leistungsfähigkeit</b> |
|---------------------------|--------------------|--------------------|---------------------------------------|
| <b>Presarkopenie</b>      | ↓                  |                    |                                       |
| <b>Sarkopenie</b>         | ↓                  | ↓ oder             | ↓                                     |
| <b>Schwere Sarkopenie</b> | ↓                  | ↓                  | ↓                                     |

*Tabelle 2 - Kriterien zur Bestimmung der Sarkopenie nach EWGSOP 2010*

|                           | <b>Muskelkraft</b> | <b>Muskelmasse &amp; Muskelqualität</b> | <b>Körperliche Leistungsfähigkeit</b> |
|---------------------------|--------------------|---|---------------------------------------|
| <b>Presarkopenie</b>      | ↓                  |   |                                       |
| <b>Sarkopenie</b>         | ↓                  | ↓                                       |                                       |
| <b>Schwere Sarkopenie</b> | ↓                  | ↓                                       | ↓                                     |

*Tabelle 3 - Kriterien zur Bestimmung der Sarkopenie nach EWGSOP 2019*

### **1.4.1 Relevanz der Früherkennung – Sarkopenie eine unterdiagnostizierte Erkrankung?**

Sarkopenie stellt ein großes gesundheitliches Problem dar, von dem Millionen älterer Menschen auf der ganzen Welt betroffen sind. Die Lebenserwartung in der Bevölkerung steigt, was zu einem Anstieg der älteren Bevölkerung führt und somit die Prävalenz für Sarkopenie ebenfalls ansteigen lässt. Trotz der zunehmenden Verbreitung wurde jedoch keine einheitliche Übereinstimmung hinsichtlich einer konzeptionellen oder empirischen Definition erzielt.(4)

In vielen Lebensbereichen wird die Gesundheit älterer Menschen stark beeinflusst. Eine eingeschränkte Mobilität, erhöhtes Risiko für Stürze und Knochenbrüche, der Verlust der Unabhängigkeit, sogar unabhängige Auswirkungen auf die Mortalität wirken sich darauf aus.(3) Darüber hinaus besteht bei Krankenhauspatienten\*innen mit Sarkopenie ein erhöhtes Risiko für Infektionen, Dekubiti und einen Autonomieverlust.(17) Problematisch ist auch die derzeitige kosten- und zeitintensive Diagnosestellung. Mangelnde Verfügbarkeit von MRT-Scans, Strahlenbelastung durch Computertomografien und auch der weite Weg in ein Krankenhaus stellen aufgrund der meist eingeschränkten Mobilität eine Belastung dar. Komplikationen durch Sarkopenie wirken sich eindeutig auf die Lebensqualität aus und unterstreichen die Relevanz der Früherkennung. Eine Frühdiagnose und damit eine frühzeitige spezifische Therapie kann eine bessere Handhabung in Bezug auf Spätkomplikationen erzielen und ermöglicht somit, den Gesundheitszustand des\*r Patienten\*in positiv zu beeinflussen. Es bedarf daher neuer und schnellerer Methoden, die die genannten Komplikationen reduzieren oder sogar verhindern und trotzdem eine zuverlässige Diagnose stellen. Im Verlauf der Arbeit wird eine neue Methode zur Diagnose der Sarkopenie vorgestellt.

## **1.4.2 Identifizierung der Sarkopenie – Messung der Sarkopenieparameter**

### **1.4.2.1 Muskelmasse, -kraft und körperliche Leistungsfähigkeit**

In der klinischen Praxis sollten Symptome wie Schwächegefühl, häufige Stürze, langsame Gehgeschwindigkeit, Kraftverlust oder Schwierigkeiten, von einem Stuhl aufzustehen, den Verdacht auf Sarkopenie hegen. In solchen Fällen ist eine Testung empfehlenswert. Dabei sollten unterschiedliche Kriterien berücksichtigt und speziell die Muskelmasse und -qualität, Muskelkraft und die körperliche Leistungsfähigkeit mittels verschiedener Verfahren quantifiziert werden.

Um die Muskelmasse und die fettfreie Körpermasse (= lean body mass) abzuschätzen, stehen drei Bildgebungsverfahren zur Verfügung: die Computertomografie, die Magnetresonanztomografie und die Dual-Röntgen-Absorptiometrie. Wichtig ist, vorab zwischen Muskelquantität und Muskelqualität zu unterscheiden. Während die Quantität lediglich die Muskelmasse oder vorhandene Menge beschreibt, werden bei dem Begriff Muskelqualität sowohl mikroskopische und makroskopische Veränderungen in der Muskelarchitektur und Zusammensetzung berücksichtigt und auch auf die Muskelfunktion pro Einheit Muskelmasse Bezug genommen.<sup>(9)</sup> Der CT- und MRT-Scan bilden den momentanen Goldstandard als nicht-invasive Methoden in der Forschung. Sie erweisen sich als äußerst präzise Bildgebungsverfahren, da Fett von anderem Weichteilgewebe genau dargestellt werden kann. Verschiedene Regionen können dabei gescannt werden. Der Bereich des dritten Lendenwirbels (L3) und die umliegende Muskelmasse hängen stark mit der gesamten Muskelmasse zusammen. Auch der mittlere Teil des Oberschenkels ist ein guter Prädiktor für die gesamte Muskelmasse und zudem sehr sensitiv. Im Verhältnis zur Region um L3 erweist sich die Oberschenkelmessung jedoch als stärkeres Korrelat für die gesamte Muskelmasse.<sup>(9)</sup> Des Weiteren kann noch der Musculus Psoas Major gemessen werden. Er stellt eine simple und prädiktive Alternative dar und kann bei bestimmten Erkrankungen wie Leberzirrhose genutzt werden.<sup>(9)</sup> Hohe Kosten und mangelnde Verfügbarkeit limitieren jedoch den Gebrauch für die Routine in der klinischen Praxis.<sup>(3)</sup>

In der Praxis ist die DXA die etablierte Methode, um die Körperzusammensetzung zu beurteilen und die appendikuläre Muskelmasse abzuschätzen.(18) Innerhalb weniger Minuten kann man die ASM abschätzen und mit den Referenzen vergleichen, sofern gleiche Cut-off-Punkte genutzt werden. Außerdem ist sie häufig verfügbar. Jedoch birgt sie auch einige Nachteile. Zum einen variieren die Messungen bei pathologischen Zuständen der Patienten\*innen. So kann zum Beispiel der Hydrationsstatus die Ergebnisse verfälschen. Zum anderen kann die intramuskuläre Fettmasse nicht beurteilt werden, die sich jedoch mit zunehmender Wichtigkeit als bedeutender Marker zur Beurteilung der Muskelqualität und Muskelfunktion sowie der klinischen Ergebnisse herausstellt.(19) Dennoch ist sie die Methode der Wahl in der klinischen Praxis. Die appendikuläre skelettale Muskelmasse (=ALM) wird mit dem DXA als die Summe der „nicht-Knochen und nicht-Fettmasse“ in den vier Gliedmaßen gemessen. Im Anschluss wird die Körpergröße berücksichtigt und ein Skelettmuskelindex (=SMI) aus  $ALM/Körpergröße^2$  erstellt. Als geschlechtsspezifische Grenzwerte für Sarkopenie wurden Schwellenwerte für SMI bei zwei Standardabweichungen unter dem mittleren SMI junger männlicher und weiblicher Referenzgruppen vorgeschlagen. Für Frauen gelten die Referenzwerte  $5.5\text{ kg/m}^2$  und  $5.67\text{ kg/m}^2$ , wobei die Referenzwerte für Männer bei  $7.26\text{ kg/m}^2$  und  $7.25\text{ kg/m}^2$  liegen.(18) In der EWGSOP2 wurden als Cut-off-Punkte für niedrige Muskelmasse bei der ASM für Männer  $<20\text{ kg}$  und für Frauen  $<15\text{ kg}$  und Werte aus  $ASM/Körpergröße^2$  für Männer  $<7.0\text{ kg/m}^2$  und bei Frauen  $5.5\text{ kg/m}^2$  festgelegt.(9)

Neben den drei klassischen Bildgebungsverfahren ist die bioelektrische Impedanzanalyse eine zusätzliche Methode, um die gesamte Muskelmasse oder nur die appendikuläre skelettale Muskelmasse bei Patienten\*innen in der klinischen Praxis abzuschätzen. Hierbei wird jedoch die Muskelmasse nicht direkt gemessen, sondern eine Schätzung basierend auf der Leitfähigkeit des gesamten Körpers abgeleitet. Die BIA ist eine klinische relevante Methode zur Darstellung der Muskelfunktion, die besonders für Patient\*innen nützlich ist, wenn sie nicht in der Lage sind, einen Griffkrafttest durchzuführen.(20) Die Referenzwerte für die Cut-off-Punkte für niedrige skelettale Muskelmasse liegen für Frauen bei  $6.42\text{ kg/m}^2$  und für Männer bei  $8.87\text{ kg/m}^2$ . Auch wenn sich die Bewertungen der Muskelmasse im DXA und BIA als gut korreliert erwiesen haben, scheinen die Bewertungen der BIA gegenüber dem Hydrationsstatus des\*r Patienten\*in und kürzlicher Aktivitäten sehr anfällig und wenig sensitiv zu sein. (5)

Besonders häufig werden in der Praxis anthropologische Messungen durchgeführt, um die Muskelmasse zu ermitteln, vor allem dann, wenn Bildgebungsverfahren nicht zur Verfügung stehen. Der Wadenumfang und der Umfang des Oberarms korrelieren mit der appendikulären skelettalen Muskelmasse und reflektieren sowohl den Gesundheits- als auch den Ernährungszustand und die körperliche Leistungsfähigkeit der Patienten\*innen(18), zur Messung der Muskelmasse eignen sie sich aber nicht.

Bis jetzt gibt es jedoch keine universell nutzbare Methode in der klinischen Routine, um die Muskelqualität zu beurteilen. Zukünftig erwartet man sich jedoch, dass die Muskelqualität als Parameter dazu beiträgt, Behandlungsentscheidungen zu treffen und das Ansprechen auf die Behandlung dadurch überwachen zu können.(9)

Niedrige Handkraftstärke ist ein klinischer Marker für schlechte Mobilität und schlechte gesundheitsbezogene Lebensqualität. Zudem ist er ein kraftvoller und besserer Prädiktor für Gesundheitsfolgen bei Patienten\*innen als die niedrige Muskelmasse (9,18) und dient zur Bestimmung der Muskelkraft. Zur Messung wird ein kalibrierter Handkraftmesser verwendet. Die Messung findet unter definierten Testbedingungen statt und die Ergebnisse werden dann mit den Daten aus geeigneten Referenzpopulationen verglichen. Erniedrigte Muskelkraft liegt für Männer bei einer Handkraftstärke von <30kg und für Frauen bei <20kg vor nach den Kriterien der EWGSOP 2010. Hier wird sogar die Handkraftstärke in Korrelation zum BMI gemessen. Nach den überarbeiteten Kriterien der EWGSOP2 2019 fällt das Korrelat zum BMI weg und die Handkraftstärke liegt für Männer <27kg und für Frauen bei <16kg. Die Handkraftmessung korreliert stark mit der Beinkraft, der Beinstreckung und sogar mit dem Wadenquerschnitt. Da sie einfach durchzuführen und kostengünstig ist und keines geschulten Personals bedarf, ist sie eine weit verbreitete Methode in der klinischen Praxis.(9,18) Der „Chair rise Test“ kann ebenfalls zur Bestimmung der Muskelkraft herangezogen werden. Hierbei wird die Zeit, um fünf Mal aus einer sitzenden Position ohne Einsatz der Arme aufzustehen, gemessen. Der Cut-Off-Punkt hierfür liegt bei >15 sec für fünf Chair rises.

Als dritter wichtiger Parameter in der Diagnose der Sarkopenie fungiert die körperliche Leistungsfähigkeit. Sie ist als objektiv gemessene Ganzkörperfunktion im Zusammenhang mit Fortbewegung definiert.(9) Sie stellt demnach ein übergreifendes Konzept dar, das Muskeln, die zentrale und periphere Nervenfunktion und die Fähigkeit zur Balance

inkludiert. Etablierte Methoden in der Forschung und Praxis zur Überprüfung sind die Gehgeschwindigkeit, das SPPB („Short Physical Performance Battery) und der „Timed-up and go Test“.

Das am meisten genutzte Tool in der klinischen Praxis ist die Gehgeschwindigkeit. Sie gilt als sicherer, schneller und äußerst zuverlässiger Test für Sarkopenie, der in der Praxis häufig Anwendung findet und hervorragend geeignet ist, um die Funktion der unteren Extremitäten einzuschätzen.(16) Mittels der Gehgeschwindigkeit können nachteilige Ergebnisse über körperliche Einschränkung, Stürze, kognitive Beeinträchtigungen und Mortalität vorhergesagt werden.(9) Zur Durchführung der Tests benötigt man wenig Utensilien: eine Stoppuhr und eine Markierung oder eine Schnur zum Abstecken einer Strecke von vier Metern sind dabei notwendig. Damit die Geschwindigkeit erfasst wird, muss noch die Endphase nach Möglichkeit negatiert werden, damit nicht frühzeitig vor Erreichen des Endes das Tempo reduziert wird. Dazu kann eine Schnur, die länger als vier Meter ist, mit Markierungen versehen werden. Der\*die Patient\*in geht dann entlang der Schnur, wobei am Ende ein in etwa zwei Meter großer Spielraum sein sollte. Eine Gehgeschwindigkeit von  $\leq 0.8$  m/s ist von der EWGSOP2 als Indikator für eine schwere Sarkopenie empfohlen worden.(9) Neben der Gehgeschwindigkeit werden drei weitere Testverfahren, die SPPB, der „Timed-up and go Test und die 400-Meter-Gehstrecke sowohl in der der Klinischen Praxis als auch in der Forschung durchgeführt. Der SPPB („Short Physical Performance Battery“) ist eine Kombination aus verschiedenen Übungen und dient dabei der Erfassung der drei wichtigsten Mobilitätskriterien Gleichgewicht, Gehgeschwindigkeit und Kraft. Im Balancetest ist das Ziel der freie Stand in drei verschiedenen Varianten, bei denen der\*die Patient\*in 3 Versuche zur Verfügung hat. Die Varianten „Side by Side“, der Semi-Tandemstand und der Tandemstand sollen durchgeführt werden. Dabei werden anhand der benötigten Zeit bis maximal 4 Punkte vergeben. Die nächste Übung stellt die Gehgeschwindigkeit dar. Diese wird wie bereits oben beschrieben durchgeführt und anhand der gemessenen Zeit werden ebenfalls 4 Punkte vergeben. Als letztes wird der Chair rising Test evaluiert und bis zu 4 Punkte verteilt.(21) Damit ergibt sich nach den drei Tests eine maximale Punktzahl von 12.(18) Ein Score  $\leq 8$  ist der Grenzwert für verringerte Performance. Ein Score von 0-6 beschreibt dabei eine geringe, ein Score von 7-9 eine mittelmäßige und 10 oder mehr Punkte eine starke körperliche Performance.(3)

Ein weiteres Testverfahren, das zur geriatrischen Beurteilung genutzt wird, kann ebenfalls zur Beurteilung der körperlichen Leistungsfähigkeit herangezogen werden, dabei handelt es sich um den „Timed up and go Test“. Der\*die Patient\*in wird aufgefordert, von einem Stuhl aufzustehen, 3 Meter zu gehen, zum Stuhl zurückzukehren und sich zu setzen. Die verstrichene Zeit wird dabei gemessen. Der Cut-Off-Punkt liegt bei  $\geq 20$  Sekunden.(9)

Letztlich besteht die Möglichkeit, den 400-m-Walk-Test durchzuführen. Er dient der Evaluation von Gehfähigkeit und Ausdauer. Die Teilnehmer\*innen werden aufgefordert, 20 Runden à 20 Meter zu bestreiten und jede Runde dabei so schnell wie möglich zu absolvieren. Während jeder Runde ist es dem\*der Teilnehmer\*in gestattet, eine kurze Pause einzulegen. Die vollen 20 Runden nicht zu beenden oder  $\geq 6$  Minuten dafür zu benötigen, gilt als Grenzwert und wird als unzureichend beurteilt.(9)

#### **1.4.2.2 SARC – F: Ein Symptomenscore zur Vorhersage von Sarkopenie (oder Fragebögen zur Diagnose der Sarkopenie)**

Für die Diagnose der Sarkopenie wurde der SARC-F als mögliches Screeningverfahren validiert. Er umfasst fünf Kernkomponenten: Kraft, Gehhilfen, das Aufstehen von Stühlen, Treppensteigen und Stürze. Diese Elemente sollen den Gesundheitsstatus und die mit der Sarkopenie verbundenen Komplikationen reflektieren.(22) Der Fragebogen kann es Ärzten\*innen ermöglichen, das Risiko für Sarkopenie im Rahmen einer herkömmlichen Routineuntersuchung schnell und einfach zu erfassen.(18) Die SARC-F-Skala reicht von 0-10 Punkte, das heißt, für jede der Komponenten werden 0-2 Punkte vergeben. Hierbei entsprechen 0 Punkte dem besten Ergebnis und 10 Punkte dem schlechtesten. Ein gesundes Zustandsbild entspricht 0-3 Punkte, 4 oder mehr Punkte repräsentieren einen symptomatischen Zustand und können hinweisend auf die Notwendigkeit einer detaillierteren Beurteilung sein.(9,22) Anhand eines Beispiels wird im Folgenden das Grundprinzip der Fragen erklärt. Zur Überprüfung der Kraft bei den Patienten\*innen wird gefragt, „wie schwer es den Patienten\*innen fällt, 10 lbs (ca. 4.5 kg) zu heben“. Nun können die Patienten\*innen 0-2 Punkte geben, wobei 0 Punkte keine Schwierigkeiten beim Heben entspricht, 1 bedeutet gelegentlich Probleme dabei zu haben, und 2 Punkte bedeutet, dass es sehr schwerfällt bzw. sie nicht in der Lage sind, das Gewicht anzuheben.(22)

### 1.4.2.3 Biomarker in der Diagnostik von Sarkopenie

Die Entwicklung und Validierung eines einzelnen Biomarkers kann wahrscheinlich zukünftig eine einfache und kostengünstige Möglichkeit sein, um Sarkopenie zu diagnostizieren.(9) Verschiedene Biomarker haben das Potential, das Risiko, an Sarkopenie zu erkranken bzw. erkrankt zu sein, zu beurteilen und ermöglichen Aussagen über die Wirksamkeit von Präventions- und Behandlungsmaßnahmen.(15)

Einer der am meisten untersuchten Mechanismen, die zur Sarkopenie beitragen, ist die neuromuskuläre Dysfunktion. Agrin, ein von den Motorneuronen synthetisiertes Protein, stabilisiert vermutlich den Acetylcholinrezeptor. Neurotrypsin, eine Protease, spaltet Agrin, sodass das C-terminale Agrin Fragment freigesetzt wird und es zu einer Destabilisierung der Acetylcholinesterase kommt. Ein Zusammenhang zwischen erhöhtem CAF-Spiegel im Serum und einer Abnahme der appendikulären Muskelmasse besteht dabei.(15)

Auch einige Hormone zeigen Potential als Biomarker in der Sarkopeniediagnostik. Testosteron steigert wesentlich die Proteinbiosynthese im Muskel, nimmt jedoch mit dem Alter ab. Es hat sich gezeigt, dass die Gabe von Testosteron die Reduktion von Muskelmasse und Griffkraft reduzieren kann. Ebenso zeigt das Prohormon des Testosterons, Dehydroepiandrosteron, welches in der Leber zu Testosteron umgewandelt wird, einen Serumabfall mit dem Alter und scheint daher eine wichtige Rolle in der Pathogenese der Sarkopenie zu spielen.(15) Auch das Growth Hormon sinkt wie Testosteron nach dem 30. Lebensjahr um ca. 1% pro Jahr.(15) Einerseits sorgt es für eine verstärkte Produktion von IGF-1, welches einen potenten anabolen Effekt auf das Muskelwachstum und die Regeneration hat.(15) Andererseits sorgen GH und Testosteron für eine Inhibierung der Myostatinexpression.(23)

Neben Hormonen spielen auch Wachstumsfaktoren wie das eben erwähnte Myostatin eine Rolle in der Diagnostik von Sarkopenie. Myostatin ist ein bekannter Regulator des Muskelwachstums. Eine starke Expression erzeugt eine Atrophie im Muskel.(15) Auch Follistatin, der Hauptinhibitor des Myostatins, kann als Marker im Serum gemessen werden. Schließlich ist noch der Brain-derived Neurotrophic Factor zu nennen, ein Wachstumsfaktor, der in der Lage ist, die Produktion von anderen Wachstumsfaktoren anzuregen. Er hat eine Funktion in der Regulation und dem Überleben von Motoneuronen und spielt eine Rolle in

der Entwicklung und Differenzierung von Myoblasten.(15) Auch das 2012 von Forschern\*innen der Harvard University beschriebene Myokin Irisin ist ein geeigneter Biomarker. Es wird vor allem nach körperlicher Aktivität sezerniert und unterstützt die vorteilhaften Effekte von Bewegung.(15)

Es ist bekannt, dass das Fettgewebe in Verbindung mit Sarkopenie im Verlauf zunimmt. Durch die Zunahme an Fettgewebe, aber auch mit dem Alter steigt auch die Konzentration an proinflammatorischen Zytokinen an wie Interleukin 1 und 6 sowie der Tumor Nekrose Faktor alpha.(15) Sie stellen ebenfalls potentielle Biomarker dar. Ein weiterer möglicher in der Leber synthetisierter Biomarker, Butyryl-Cholinesterase, steht im linearen Zusammenhang mit der Abnahme an Griffkraft und Muskelmasse.(15) Als letztes ist noch das Kreatin zu nennen. Es wird in der Leber und in der Niere gebildet und von Muskelzellen aufgenommen und dabei zu einem Teil in Kreatinin umgewandelt und über den Urin ausgeschieden. Mittels eines Kreatinverdünnungstests kann der Gesamtkreatinpool und die Muskelmasse aus dem mit einem Tracer markierten und im Urin angereicherten Kreatin gemessen und berechnet werden.(9)

In Anbetracht der Komplexität der Pathophysiologie bei Sarkopenie wird es jedoch schwer sein, dass die Diagnose mittels eines einzelnen Biomarkers gestellt werden kann. Vielmehr wird es ein Zusammenspiel mehrerer Biomarker sein, die außerdem noch weiterer Forschungen bedürfen.

## **1.5 Sarkopenie und andere Erkrankungen**

Immer wieder wurde die Definition der Sarkopenie in der Vergangenheit neu definiert. Bis heute gibt es keine einheitliche Definition. Häufig wird jedoch Sarkopenie nicht nur als einzelne Erkrankung, sondern auch als geriatrisches Syndrom klassifiziert. Als geriatrisches Syndrom versteht man komplexe multifaktoriell bedingte Erkrankungen bei alten Menschen, die sich nicht in bestimmte Syndrom- und Erkrankungskategorien einteilen lassen und die durch eine der 6 großen I-s gekennzeichnet sind; dazu zählen Inkontinenz, Immobilität, Instabilität, intellektueller Abbau, Insomnie und iatrogene Probleme im Alter.(12) Die Gebrechlichkeit zählt zu den geriatrischen Syndromen und überlappt sich in vielen Bereichen mit der Sarkopenie und tritt gehäuft zusammen bei älteren Menschen auf.(5) In

beiden Fällen finden sich niedrige Griffkraft, niedrige Gehgeschwindigkeit und Gewichtsverlust wieder.(3) Es scheint klar zu sein, dass bei Sarkopenie und Gebrechlichkeit das Risiko für körperliche Einschränkungen und Behinderungen erhöht ist.(21) Studien haben gezeigt, dass eine niedrige Griffkraft in Korrelation zu einem erhöhten Frakturrisiko und einem Abfall der kognitiven Fähigkeiten steht. Auch kardiovaskuläre Ereignisse, die Wahrscheinlichkeit einer Hospitalisation oder Komorbiditäten wie Diabetes Mellitus steigen mit der Abnahme des körperlichen Leistungsvermögens.(17)

Im Alter, aber auch bei vielen Malignomen oder Rheumatoider Arthritis geht die magere Körpermasse (= lean body mass) verloren, während die Fettmasse erhalten bleibt oder sogar ansteigt.(3) Dieser Zustand wird als sarkopene Fettleibigkeit bezeichnet. Bei Männern im höheren Alter wurde ein erhöhter Gehalt an Fettmasse verzeichnet. Die Überproduktion an Lipiden kann dazu führen, dass Fett den Muskel infiltriert. Nicht der Gewichtsverlust und der Verlust an Muskelmasse sind – wie lange angenommen – ursächlich für die Muskelschwäche, vielmehr ist die veränderte Muskelzusammensetzung durch u.a. die Fettinfiltration Grund für die Abnahme der Arbeitsleistung und Muskelqualität.(3)

Die wichtigste Begleiterkrankung ist die Leberzirrhose und bekommt besonderes Augenmerk im folgenden Kapitel.

### **1.5.1 Leberzirrhose – Ursachen und Diagnosestellung**

Die meisten chronischen Lebererkrankungen münden unbehandelt in eine irreversible Leberzirrhose. Hier kommt es zur Zerstörung und fibrösen Transformation des Lebergewebes. Für den klinischen Verlauf und die Prognose entscheidend sind die zunehmende Funktionslosigkeit des Parenchyms und die damit verbundene Stoffwechsel- und Syntheseleistung sowie die Fibrosierung und der daraus resultierende portale Hypertonus mit Komplikationen wie Aszites.(24)

Die Leberzirrhose hat viele Ursachen, wobei alkoholische Lebererkrankungen und Hepatitis C in den Industrieländern die häufigsten sind. In Afrika und weiten Teilen Asiens stellt Hepatitis B den Hauptgrund dar.(25) Klinisch präsentiert sich die Leberzirrhose oft asymptomatisch, bis die ersten Komplikationen auftreten. Zur Detektion werden bildgebende Verfahren wie Ultraschall, CT und MRT eingesetzt, die Diagnose muss jedoch

histologisch gesichert werden. (25) Zusätzlich werden in der Regel noch einige Laborparameter wie der INR, der Quick-Wert, die Cholinesterase und einige mehr erhoben. Besondere Bedeutung haben der CHILD – Pugh- und der MELD-Score. Sie dienen zum einen der einheitlichen Beschreibung und Einteilung der Leberzirrhose in Stadien nach dem Schweregrad der Symptome und andererseits zur Einstufung der Schwere von Lebererkrankungen.(26)

### **1.5.2 Assoziation zwischen Leberzirrhose und Sarkopenie oder: Sarkopenie bei Leberzirrhose**

Sarkopenie zählt zu den häufigsten Komplikationen bei einer Vielzahl von chronischen Erkrankungen wie chronischen Lebererkrankungen, chronischem Nierenversagen, chronischer Herzinsuffizienz und einigen Malignomen.(27) Speziell bei zirrhotischen Patienten\*innen ist Sarkopenie die häufigste Muskelanomalie und die Prävalenz liegt zwischen 30-70%, wobei die Männer bis zu doppelt so häufig wie Frauen betroffen sind.(8) Die klinische Signifikanz der Sarkopenie bei Lebererkrankungen wird durch die hohe Prävalenz und die nachteiligen Auswirkungen auf das Überleben, die Lebensqualität, Stressoren wie Infektion oder Operationen und das Überleben nach Lebertransplantationen deutlich.(23,28)

Patienten\*innen mit Leberzirrhose haben oft signifikante Änderungen in der Körperzusammensetzung aufzuweisen. Besonders naheliegend ist der Zusammenhang zwischen der Malnutrition als Folge der Leberzirrhose und der Sarkopenie. Malnutrition zählt zu den Ursachen der Sarkopenie und ist eine der häufigsten Komplikationen bei Leberzirrhose. Die Gründe für Malnutrition sind multifaktorielle, die wichtigsten sind jedoch die metabolischen Abnormitäten und die verringerte orale Zufuhr besonders an Protein.(28,29) Proteine sind am meisten im Muskel lokalisiert. Die Skelettmuskelmasse wird wesentlich durch ein Gleichgewicht zwischen Proteinbiosynthese, Proteinabbau und Regenerationskapazität von Sattelitzellen gesteuert.(23) Dieses Gleichgewicht ist jedoch bei Leberzirrhose und der damit verbundenen Malnutrition gestört und kann als eine mögliche Erklärung der Sarkopenie bei Leberzirrhose fungieren.

Einer der Hauptgründe für das mangelnde Verständnis von Sarkopenie bei Leberzirrhose liegt in der Schwierigkeit, Mediatoren der Leber-Muskel-Achse zu identifizieren.(23) Einer dieser Mediatoren und damit ein Grund für Sarkopenie ist die Hyperammonämie. Ammoniak wird normalerweise im Rahmen des Harnstoffzyklus in der Leber zu Harnstoff abgebaut und mit dem Urin ausgeschieden. Bei Leberzirrhose steigt der Ammoniakspiegel an. Studien haben gezeigt, dass Ammoniak die Expression von Myostatin im Muskel und Plasma bei Leberzirrhosepatienten steigert.(23) Myostatin ist ein bekannter Inhibitor der Proteinbiosynthese und potentieller Aktivator der Proteolyse. Weitere Mediatoren sind Testosteron und das Growth Hormon, deren veränderte Konzentration ebenfalls über verschiedene Mechanismen auch Ursache der Sarkopenie sind, wie bereits weiter oben beschrieben wurde.

### **1.5.3 Therapieansätze**

#### **1.5.3.1 Ernährungsstrategien und Bewegung zur Bewältigung des fortschreitenden Muskelverlustes**

Die Kombination aus Protein- und Aminosäurezufuhr, Gabe von Supplementen und Krafttraining zeigen positive Vorteile bei Muskelmasse, Stärke und körperlicher Leistungsfähigkeit.(5) Eine Proteinzufuhr von 1,2 – 1,5g/kg Körpergewicht wird bei gebrechlichen älteren Menschen oder bei Älteren mit chronischen Erkrankungen empfohlen.(18) Zusätzliche Supplemente wie Kreatin, Leucin und Vitamin D zeigen alle, wenn auch nur kleine Vorteile in der Therapie von Sarkopenie.(5,18) Auch Krafttraining hat in vielen Studien einen signifikanten Benefit auf die Griffkraft, Beinkraft und den Querschnitt der Muskulatur gezeigt. Besonders unter passender Nährstoffzufuhr durch Leucin, Kreatin und ausreichender Menge an Proteinen zeigten sich Verbesserungen der Knee extension Stärke oder Steigerung der Muskelmasse.(5) Ein moderat-intensives Training von 150 Minuten an mindestens 2 Tagen die Woche kann das Fortschreiten chronischer Krankheiten verzögern und gesundheitliche Vorteile bringen. Einige Studien haben gezeigt, dass Bewegung das Risiko, an Sarkopenie zu erkranken, reduzieren kann.(30) Ebenso zeigt sich, dass durch Bewegung intramuskuläres Fett (IMAT) verringert werden kann. Intramuskuläres Fett beschreibt einen erhöhten Gehalt an Fett im Muskel und hat sich über die Jahre als wichtiger Faktor für die Muskelqualität und eventuell sogar als prädiktiver Marker für die Muskelfunktion bei älteren Menschen entwickelt.(19)

### **1.5.3.2 Spezielle Strategien durch Ausnutzen molekularer Mechanismen**

In der Therapie der Sarkopenie zeigen einige Biomarker großes Potential. Jedoch gibt es momentan noch kein Medikament, welches für die Therapie der Sarkopenie zugelassen ist. Einige sind jedoch in der Entwicklung. Dazu zählen Myostatin – Inhibitoren. In Form von Antikörpern oder Rezeptorantagonisten haben sie in Studien einen signifikanten Anstieg der Muskelmasse bei älteren Frauen gezeigt.(5) Auch Androgene oder das Growth Hormon zeigen Potential in der Einsetzbarkeit. Der Einsatz von Testosteron steigert die fettfreie Muskelmasse und die Proteinbiosynthese und verringert wie Growth Hormon die Expression von Myostatin. Auch hier haben Studien gezeigt, dass die lean body mass und die 6 Meter Gehgeschwindigkeit bei Testosteroneinnahme anstiegen.(5) Hierbei müssen jedoch auch die Nebenwirkungen beachtet werden. Weitere Möglichkeiten in der Therapie bieten Activin Rezeptor Inhibitoren oder skelettale Troponin Aktivatoren. (18)

## **1.6 *Facerecognition – Pics4Health***

Die Pics4Health STUDY App besteht aus einer Smartphone-/Mobilgeräte-Anwendung und der webbasierten Schnittstelle, die derzeit nur für Studien zur Verfügung steht. Die App ermöglicht die Aufnahme und die sichere Datenübertragung von Bildern des Gesichts der Patienten\*innen.

Der „Presentation Layer“ ist derzeit nur für das Studienpersonal sichtbar und in zwei separate Module unterteilt. Ein Modul besteht aus einer App, die als Android- und iOS - Implementierung erhältlich ist. Mit der Pics4Healt STUDY App können Bilder gemacht und an den „Business Layer“ übermittelt werden. Der\*die Nutzer\*in der App macht ein Bild, validiert es manuell und überträgt es dann oder löscht es. Eine Speicherung der Bilder auf mobilen Endgeräten erfolgt dabei nicht. Aktuell erfolgt die Qualitätsprüfung der Bilder durch das Studienpersonal, wird aber zukünftig in die finale Version der App integriert.

Das zweite Modul dient der webbasierten Organisation, Auswertung und Dokumentation der gesammelten Bilder. Eine Web-Front-End-Anwendung, die von sämtlichen Browsern und allen modernen Geräten unterstützt wird, wurde entwickelt, um die Patientenlisten zu strukturieren, Bilder zu überprüfen, Ergebnisse zu dokumentieren und Daten für den KI-

Algorithmus-Feeds aufzubereiten. Alle Daten der Pics4Health STUDY App werden auf einem Microsoft SQL-Server gespeichert, der in der Microsoft Azure Cloud gehostet wird und den Data Access Layer umfasst. Die Sicherheit der gespeicherten Daten wird durch mehrere Schichten gewährleistet (Abbildung). Äußerlich ist eine Firewall die Netzwerksicherheitsschicht. Mit IP-Beschränkung und dem Nachweis der Benutzeridentität mit privaten Zugangsdaten wird der Zugriff ausgeführt. Alle Benutzerdaten sind bestimmten Rollen zugeordnet, die definieren, auf welche Daten und Bereiche sie zugreifen können. Der Informationsschutz wird durch die Verschlüsselung der Daten gewährleistet. Alle Änderungen in der Datenbank werden in einem Audit Trail protokolliert, der eine detaillierte Überprüfung der Benutzeraktivitäten unterstützt.

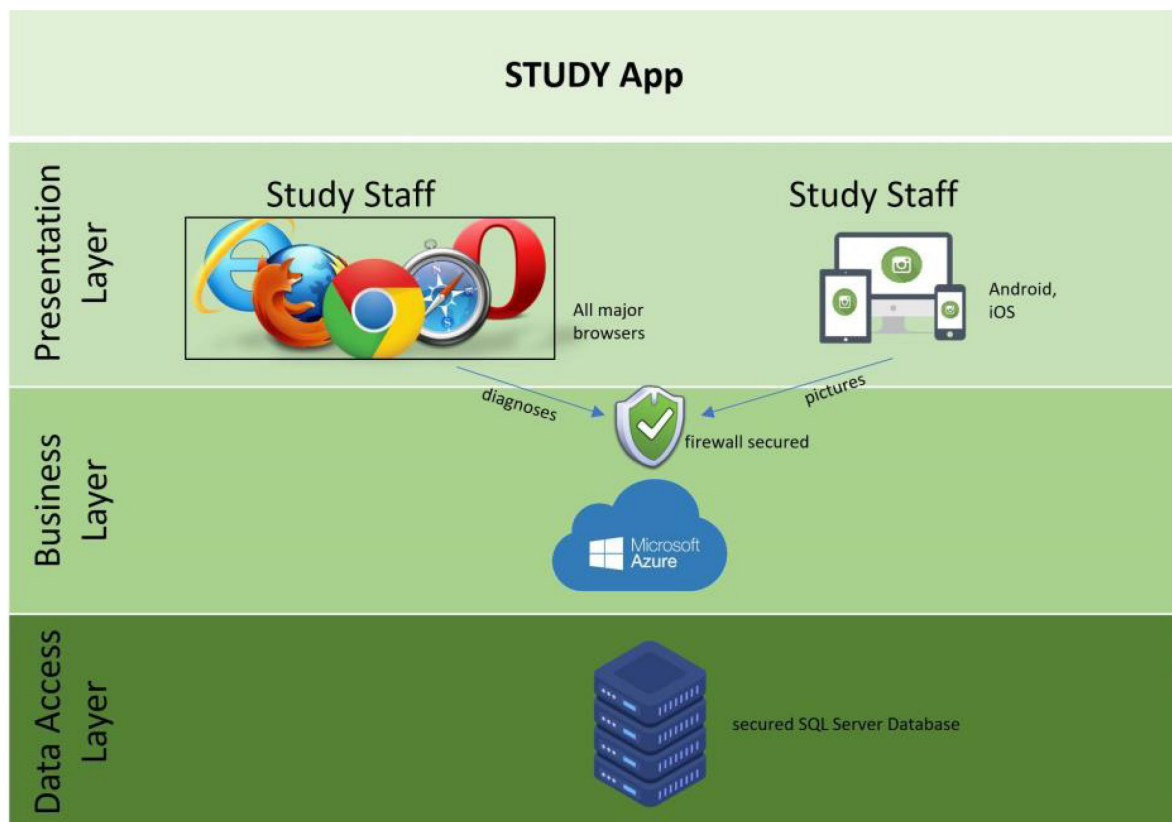


Abbildung 1 - Schematische Darstellung der Softwarearchitektur der Pics4Health STUDY App

### 1.6.1 Entwicklung des Deep Learning Algorithmus

Maschinelles Lernen/Deep Learning hat in den letzten Jahren eine bedeutende Leistung bei einer Vielzahl komplexer Anwendungen wie Spracherkennung, Handschrifterkennung, Geräuschklassifizierung, prädiktiver Wartung, Verarbeitung natürlicher Sprache, Bildklassifizierung und Objekterkennung gezeigt.(31,32) Deep Learning wird ebenfalls in

ähnlicher Weise genutzt, um Muster aus Gesichtsporträts von Patienten\*innen zu identifizieren und zu extrahieren. Diese extrahierten Muster werden verwendet, um die Wahrscheinlichkeit von Sarkopenie für den\*die jeweilige\*n Patienten\*in zu erheben. Der Ansatz besteht darin, das Deep Learning Lernmodell basierend auf den Daten, die von erfahrenden Ärzten\*innen generiert wurden, zu trainieren, sodass das Modell (z.B. Convolutional Neural Network) die relevanten Areale später extrahieren kann. Diese Daten werden dann mit dem codierten Wissen des zweiten Teils des Modells verglichen (z.B. Dense Layer, Recurrent Neural Network, Long Short Term Memory, Gated Recurrent Unit). Dieser Vergleich und das verschlüsselte Wissen führen zur Vorhersage von Wahrscheinlichkeiten einer Sarkopenie. Um die Vorhersage einer Wahrscheinlichkeit zwischen 0 und 1 zu gewährleisten, wird die Softmax Funktion angewendet. (31,32)

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Fragestellung und Zielsetzung**

Die vorliegende Arbeit untersucht die Hypothese: „Es ist möglich, dass Sarkopenie durch die Analyse von Porträtbildern („Selfies“) von Patienten\*innen mit Hilfe von Künstlicher-Intelligenz-Technologie über eine Smartphone-/Mobilgeräte-Anwendung diagnostiziert werden kann“.

Im Rahmen der Diplomarbeit werden Patienten\*innen rekrutiert und das Vorhandensein oder das Fehlen einer Sarkopenie mittels des Goldstandards (CT- oder MRT- Bilder und funktionelle Tests) diagnostiziert. Von den Patienten\*innen werden auch Porträtfotos mittels einer App angefertigt und in einer Cloud gesammelt. Die Bilder werden dann 10 Fachärzten\*innen für Gastroenterologie und Hepatologie vorgelegt und diese werden um eine Einschätzung, ob eine Sarkopenie vorliegt oder nicht, gebeten. Die Übereinstimmung mit der tatsächlichen Diagnose und die Kriterien, anhand dieser Entscheidungen getroffen werden, werden erarbeitet. Damit werden die Grundlagen erarbeitet, auf deren Basis dann Deep learning Algorithmen entwickelt werden könnten.

## 2.2 **Materialien und Geräte**

Zur Durchführung der klinischen Studie und Untersuchung der Patienten\*innen wurden folgende Geräte und Materialien verwendet:

- SlicOmatic Software® 5.0 (Tomovision, Magog, Kanada)
- Jamar hydraulischen Handdynamometers (Baseline Evolution Instruments, Ohio USA)
- 6 Meter Schnur
- Stoppuhr
- Utensilien zur Blutabnahme:
  - o Blutentnahmeröhrchen
  - o Stauschlauch
  - o Desinfektionsmittel
  - o Keimarme Tupfer
  - o Untersuchungshandschuhe
  - o Punktionsnadel
  - o Abfallbehälter
- Stuhlröhrchen
- Urinbecher
- Case Report Form (inklusive CD 36 und weiterer Fragebögen)
- Pics4Health App (ICOTECH Softwareentwicklung GmbH, Graz, Österreich)
- Smartphon
- RadiAnt DICOM Viewer (Medixant, Polen)
- GraphPad Prsim 8 (GraphPad Software, San Diego, USA)

## 2.3 **Studiendesign**

Es handelt sich um eine prospektive klinische Studie, in der Patienten\*innen rekrutiert und von denen Bilder angefertigt werden. Ebenso werden Biomarker, die in der Literatur zur Sarkopeniediagnose beschrieben wurden (Mystatin, Irisin, IGF), bestimmt. Die Diagnose Sarkopenie wird gemäß der Konsensdefinition der EWGSOP von 2010 gestellt. Basierend auf den Bildern und Annotationen von Sarkopenie oder keine Sarkopenie, wird ein KI-Algorithmus entwickelt und validiert, um Bilder automatisch in den Rubriken „keine Sarkopenie“, „vielleicht Sarkopenie“ und „Sarkopenie“ zu kategorisieren.

## 2.4 Studiendurchführung

Im Zeitraum von Oktober 2019 bis März 2020 werden im Rahmen der prospektiven klinischen Studie mit der Fragestellung „Ist es möglich, die Erkrankung Sarkopenie anhand von selbst aufgenommenen Porträt-Fotos („Selfies“) zu diagnostizieren?“ 38 Patienten\*innen rekrutiert und Gesichtsporträts von diesen gemacht. Erwartet wird dabei eine Verteilung von 30:70 der Patienten\*innen mit und ohne Sarkopenie.

Im LKH Universitätsklinikum Graz sind in den Abteilungen Gastroenterologie und Hepatologie sowie der Nephrologie jährlich über 3000 individuelle Patienten\*innen. Von den Patienten\*innen haben über 20% vor der Untersuchung auswärtig oder im LKH Graz einen routinemäßigen MRT/CT – Scan und eignen sich daher als potentielle Kandidaten\*innen für die Studie. Im Folgenden wird kurz der Ablauf der Rekrutierung beschrieben. Zunächst werden passende Patienten\*innen im Krankenhausinformationssystem „openMEDOCS“ des LKH Universitätsklinikums Graz eliiert. Kriterien für die Teilnahme an der Studie sind: Alter >18 Jahre, die Einverständniserklärung des\*der Patienten\*in und ein routinemäßiger CT/MRT – Scan, der nicht länger als zwei Monate zurückliegt oder in den nächsten zwei Monaten nach Aufnahme in die Studie durchgeführt wird. Ausgeschlossen von der Studie sind Patienten\*innen, die kognitive Störungen z. B. im Rahmen einer Hepatischen Enzephalopathie aufwiesen und damit eine Einverständniserklärung nicht zuließen. Ebenso werden Patienten\*innen ausgeschlossen, die an einem Hepatozellären Karzinom Stadium C oder D nach BCLC erkrankt sind oder andere Konditionen bzw. Umstände aufwiesen, die in den Augen der Untersucher eine Teilnahme des\*der Patienten\*in an der Studie beeinträchtigen würden. Nachdem Patienten\*innen die Kriterien erfüllen, werden sie telefonisch kontaktiert, um zu erfragen, ob sie einer Teilnahme an der Studie einwilligen. Bei Zusage wird ein Termin in der Leberambulanz des LKH Universitätsklinikums Graz vereinbart. Zum vereinbarten Termin bringen die Patienten\*innen dann die ihnen zugesandten Stuhlröhrchen, Urinbecher und die Einverständniserklärung mit. Untersucht wird, gemäß der Konsensdefinition der EWGSOP von 2010, die Handkraft und die körperliche Leistungsfähigkeit, welche mittels Gehgeschwindigkeit überprüft wird. Vorab wird der Zeitraum der CT/MRT – Untersuchung geprüft und ebenfalls dann die Muskelmasse auf Höhe von L3 mittels Tomovision SlicOmatic Software® bestimmt. Des Weiteren wird den Patienten\*innen Blut zur Routineanalyse entnommen. Dies beinhaltet Blutbild, Elektrolyte,

Nierenfunktionsparameter, Leberfunktionswerte, Blutgerinnung und Routineentzündungsparameter. Zusätzlich werden auch spezielle Blutparameter für die Sarkopenie analysiert, die bereits im Kapitel „Biomarker in der Diagnostik der Sarkopenie“ angesprochen wurden.

## **2.5 Datenerfassung und Dokumentation**

Die Studie wird nach den Standards ärztlicher Ethik der Deklaration von Helsinki und den „Good Clinical Practice“ Standards durchgeführt und Patientendaten werden erst nach ihrer Einverständniserklärung aufgenommen. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz genehmigt (29-280 ex 16/17) und auf [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) (NCT03080729) registriert. Die klinischen Daten in Bezug auf Diagnose, Schwere der Erkrankung, Krankengeschichte und begleitende Medikation werden zunächst auf Papier in einem Case Report Form gesammelt und anschließend in einer elektronischen Datenbank in Form eines Masterfiles abgespeichert und anschließend mit den Programmen GraphPad Prism8 und Microsoft Excel Statistiks im Rahmen einer deskriptiven und explorativen Datenanalyse ausgewertet. Die Daten sind tabellarisch ausgewertet, statistische Tests wie der Mann-Whitney-U-Test werden verwendet und Zusammenhänge mit linearen Regressionsgraden dargestellt. Ebenso wurde der t-Test verwendet und Zusammenhänge in Form von Boxplots dargestellt. Zur Grenzwertoptimierung wurde die ROC-Kurve mittels GraphPad Prism 8 verwendet. Die mit der App Pics4Health STUDY angefertigten Fotos werden in eine Cloud hochgeladen und dort durch 10 Fachärzte\*innen bewertet. Die Analyse und Auswertung der MRT/CT – Bilder wird mittels Tomovision SlicOmatic Software® durchgeführt. Die verwendeten Blut-, Stuhl- und Urinproben werden bei -80°C am Forschungszentrum der Medizinischen Universität Graz aufbewahrt.

## **3 Ergebnisse – Resultate**

### **3.1 Sichtung der Daten**

Es wurden im Zeitraum vom 10/2019 bis 03/2020 insgesamt 38 Patienten\*innen rekrutiert und Gesichtsporträts mittels der App Pics4Health angefertigt. Fragen über Art und

Häufigkeit von Sport wurden gestellt und Blutproben zur Routineanalyse entnommen. Analysiert wurden Blutbild, Elektrolyte, Nierenfunktionsparameter, Leberfunktionswerte, Blutgerinnung und Routineentzündungsparameter. Auch spezifische Blutparameter wurden untersucht, wie bereits im Kapitel „Biomarker in der Diagnostik der Sarkopenie“ angesprochen. Zur Diagnose Sarkopenie wurde die Definition der EWGSOP von 2010 herangezogen.(3) Die überarbeitete Definition der EWGSOP von 2019 wurde nicht herangezogen, da sich gezeigt hat, dass diese zur Detektion der Sarkopenie schlechter geeignet ist.(8)

Um die Kriterien der Definition zu ermitteln, wurde die Muskelmasse auf Höhe von L3 mittels CT und MRT-Scan bestimmt. Diese Scans wurden bei der Routineuntersuchung der Patienten durchgeführt und unter Zuhilfenahme der Tomovision SlicOmatic Software® wurde dann die Tauglichkeit der Patienten\*innen geprüft. Die hier gesetzten Grenzen für die Muskelmasse liegen für Männer bei  $\geq 52,4 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  und für Frauen bei  $\geq 38,5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ . Werte darunter gelten als sarkopen. Muskelkraft wurde über die Handkraft mit Hilfe eines Jamar hydraulischen Handdynamometers bestimmt. Die Cut-offs wurden geschlechterabhängig adaptiert. Für Frauen gelten Werte  $< 20 \text{ kg}$  und bei Männern  $< 30 \text{ kg}$  als sarkopen. Für die Muskelfunktion wurde die Gehgeschwindigkeit über eine Strecke von vier Metern bestimmt und als Grenze  $< 0,8 \text{ m/s}$  verwendet.(3,8,9,32)

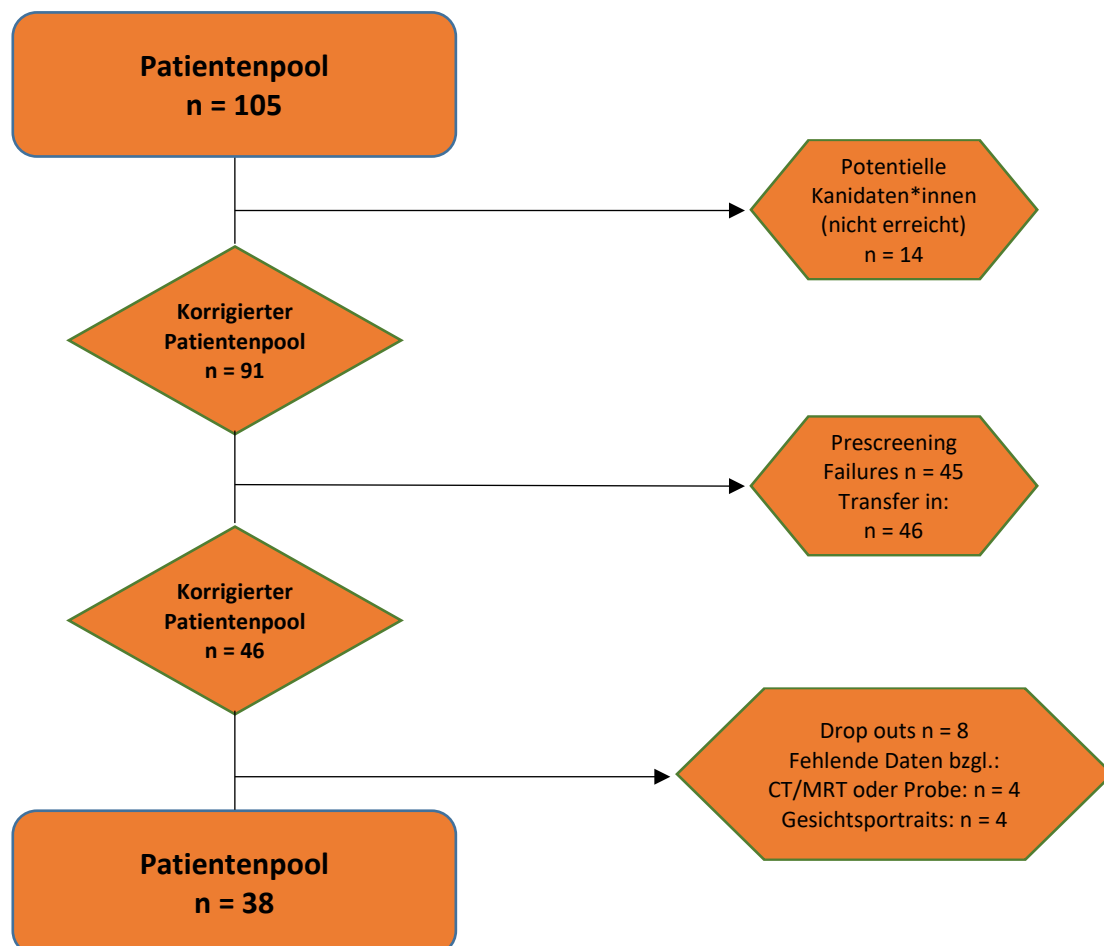
Zusätzlich wurden einige Biomarker der Sarkopenie in die Studien einbezogen: Hierzu zählen Albumin, Gesamtprotein, Kreatinin und Hämoglobin, welche als Routineparameter im Labor abgenommen werden. Auch nicht in der Routine vertretene Parameter wie Myostatin, IGF – 1, FGF21 und Irisin wurden bei den Patienten\*innen analysiert. Alle Parameter werden hinsichtlich ihres Potentials zur Verbesserung der Genauigkeit der Diagnose Sarkopenie anhand von Gesichtsporträts in einem multivariaten Modell getestet. Später soll dann der Algorithmus trainiert und einige dieser Biomarker hinzugefügt werden.

### **3.2 Drop outs, Prescreening Failures und potentielle Kandidaten\*innen**

Über einen Zeitraum von 24 Wochen wurden insgesamt 105 Patienten\*innen gefunden, die die Kriterien der klinischen Studien erfüllten und in die Studie miteingebunden hätten werden können. Von diesen 105 Patienten\*innen haben insgesamt 46 Patienten\*innen die

Einverständniserklärung unterschrieben und sich bereit erklärt, an der klinischen Studie teilzunehmen. Von den 46 Patienten\*innen mussten jedoch 8 wieder aus der Studie genommen werden, da sie schließlich nicht alle Kriterien erfüllten. Gründe hierfür waren nicht gespeicherte Bilder mittels der App „Pics4Health“, eine Überschreitung des Zeitrahmens von zwei Monaten in Bezug auf die Bildgebung mittels MRT oder CT sowie fehlende Abgabe der zu untersuchenden Materialien wie Stuhl-, Harnprobe und eine unzureichende Blutentnahme. Patienten\*innen, die aus persönlichen Gründen nicht bereit waren, an der klinischen Studie teilzunehmen, oder jene, die an einer Teilnahme interessiert waren, aber die Kriterien nicht erfüllten, fallen unter die Kategorie „Prescreening Failures“. Nicht erfüllte Kriterien waren z.B. unklares Stadium der vorliegenden Erkrankung oder fehlende Angaben über den letzten MRT/CT – Termin. Die Zahl der Patienten\*innen, die in die Kategorie „Prescreening Failures“ fällt, beläuft sich auf 4. Weitere 14 Patienten\*innen, die die Kriterien zur Teilnahme an der Studie erfüllten, aber nicht erreicht wurden, fallen unter die Rubrik „Potentielle Kandidaten\*innen“.

In der folgenden Grafik werden der Zusammenhang und die Zuteilung der Patienten\*innen in die verschiedenen Gruppen noch einmal zur Übersicht dargestellt.



—Abbildung 2 - Schematischer Ablauf der Patienten- und Patientinnenrekrutierung

### 3.3 Demografische Daten

Der Median der gesamten Kohorte in Bezug auf das Alter beläuft sich auf 63 Jahre. 30 der insgesamt 38 Patienten\*innen waren männlich, nur 8 dem weiblichen Geschlecht zugehörig. Damit sind 79% der Patienten\*innen männlich. Der Anteil der an Sarkopenie erkrankten Männer ist mit 30% knapp zweieinhalbmal so hoch wie der der Frauen. 90% der an Sarkopenie erkrankten Patienten\*innen waren dabei Männer. Auch aktuelle Studien zeigen ein ähnliches Verteilungsmuster. Besonders an Leberzirrhose erkrankte Männer weisen mehr als zweimal so häufig ebenfalls Sarkopenie auf im Vergleich zu den Frauen.(8) An Leberzirrhose erkrankte Patienten\*innen waren im Mittel 71 Jahre alt und damit 8 Jahre älter ( $p=0,002$ ). Deutlich jünger dagegen waren Patienten ohne Leberzirrhose. Das mediane Alter beträgt hier 52 Jahre. Der Hämoglobingehalt ist bei sarkopenen Patienten\*innen deutlich niedriger als bei nicht sarkopenen Patienten\*innen ( $p=0,0031$ ). Der Großteil der Patienten\*innen kam aus Graz und Umgebung in einem Radius von ca. 50 bis 75 Kilometern. Fast alle Patienten\*innen sprechen deutsch.

In den folgenden Tabellen und Abbildungen sind die Ergebnisse dargestellt.

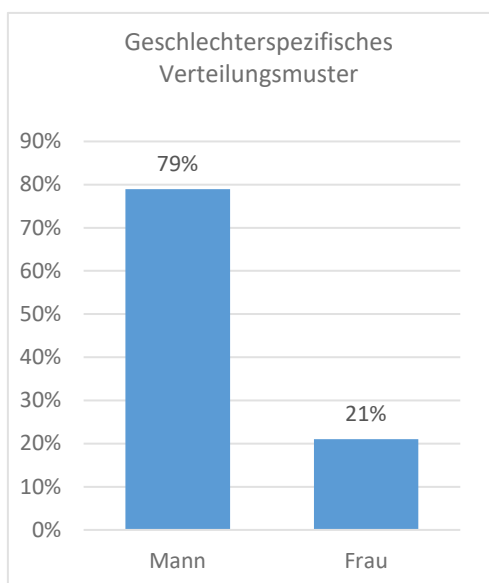


Abbildung 3 - Prozentuale Verteilung der Geschlechter innerhalb der Studie

|                          | Sarkopenie (n=10) | Keine Sarkopenie (=28) |
|--------------------------|-------------------|------------------------|
| <b>Alter</b>             | 73 (60; 81)       | 60 (55;68)             |
| <b>Geschlecht (M/W)</b>  | 9/1               | 21/7                   |
| <b>BMI</b>               | 26,1 (24,5; 27,1) | 25,5 (24,3; 27,7)      |
| <b>Kreatinin (mg/dL)</b> | 1,0 (0,8; 1,1)    | 0,8(0,9; 0,9)          |
| <b>Albumin (g/dL)</b>    | 3,9 (3,4; 4,6)    | 4,4 (4,3; 4,6)         |
| <b>Hämoglobin (g/dL)</b> | 12,8 (11,8; 13,7) | 15,2 (14,3; 15,4)      |

Tabelle 4 - Charakteristiken der Patienten\*innen mit und ohne Sarkopenie

Daten sind als Median mit dem 95% Konvidenzintervall angegeben BMI: Body Mass Index

|  | Kohorte           | Leberzirrhose     | Keine Leberzirrhose |
|--|-------------------|-------------------|---------------------|
| <b>Alter</b>   | 63 (57;70)        | 71 (61; 74)       | 52 (45; 63)*        |
| <b>Geschlecht (M/W)</b>                              | 30/8              | 20/2              | 10/6                |
| <b>BMI</b>   | 25,7 (24,5; 26,9) | 26,9 (24,4; 27,8) | 24,9 (22,5; 26,8)   |
| <b>MELD Score</b>                                    | n.v.              | 9 (8; 11)         | n.v.                |
| <b>Albumin (g/dL)</b>                                | 4,3 (4,2; 4,6)    | 4,2 (3,8; 4,3)    | 4,6 (4,6; 4,8)*     |
| <b>Gesamt Protein (g/dL)</b>                         | 7,5 (7,2; 7,7)    | 7,5 (7,2; 7,8)    | 7,5 (7,2; 7,9)      |
| <b>Hämoglobin (g/dL)</b>                             | 14,4 (13,2; 15,3) | 14,9 (12,7; 15,1) | 15,2 (13,2; 15,4)   |
| <b>Kreatinin (mg/dL)</b>                             | 0,9 (0,8; 0,9)    | 0,9 (0,8; 1,0)    | 0,8 (0,7; 0,9)      |
| <b>Handgrip Strength (kg)</b>                        | 37,2 (29,3; 40,0) | 37,2 (29,3; 40,7) | 36,7 (25,0; 41,6)   |
| <b>Gait speed (m/sec)</b>                            | 4,0 (3,8; 4,6)    | 4,3 (3,7; 5,0)    | 3,9 (3,5; 4,5)      |
| <b>L3 Muskelmasse (cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>)</b> | 45,4 (39,8; 46,7) | 46,2 (40,7; 49,9) | 40,3 (34,1; 47,3)   |
| <b>Sarkopenie (Ja/Nein)</b>                          | 10/28             | 7/15              | 3/13                |

Tabelle 5 - Patientencharakteristiken (Gesamte Kohorte und Vergleich zwischen zirrhotischen und nicht-zirrhotischen Patienten\*innen)

Daten sind als Median mit dem 95% Konvidenzintervall angegeben; MELD: Model of End Stage Liver Disease; BMI: Body Mass Index, \*signifikanter Unterschied zur Leberzirrhose (Mann-Whitney-U-Test)

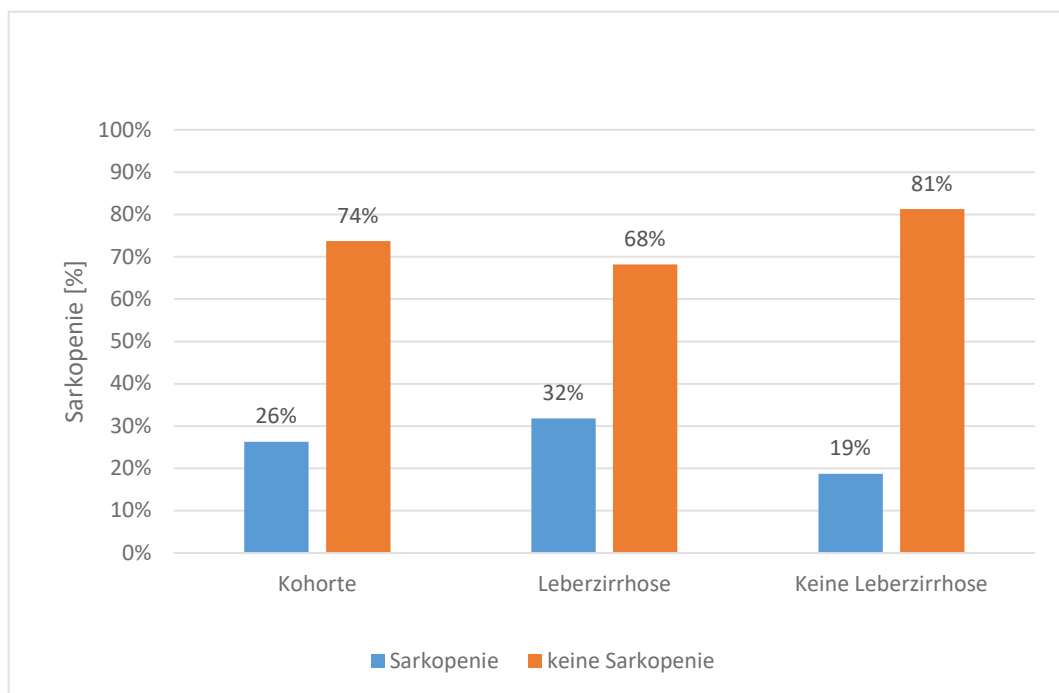


Abbildung 4 - Verteilungsmuster der an Sarkopenie erkrankten Patienten\*innen

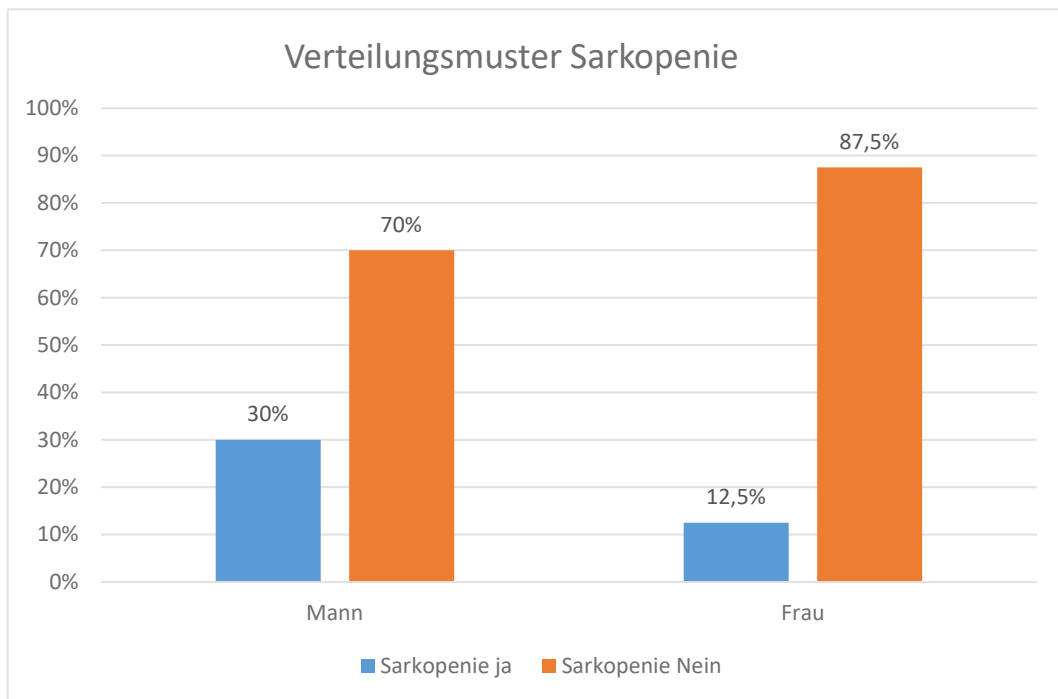


Abbildung 5 - Verteilungsmuster der an Sarkopenie erkrankten Patienten\*innen

### 3.4 Korrelationen innerhalb der Kohorte

In der Abbildung 6 wurde die Abhängigkeit der Muskelmasse auf Höhe von Lendenwirbel 3 in Korrelation zum BMI gesetzt. Bei einem p-Wert von 0,0003 zeigt sich die lineare Abhängigkeit von der Muskelmasse auf Höhe von L3 zu dem vorhandenen BMI. Der Großteil der Leberzirrhotiker ist jedoch unterhalb der Regressionsgraden zu sehen und weist bei einem erhöhten BMI eine Muskelmasse unter dem Durchschnitt auf. Als mögliche Erklärung hierfür könnte der Begriff der sarkopenen Fettleibigkeit herangezogen werden. Studien haben gezeigt, dass die magere Körpermasse im Alter vor allem bei Männern abnimmt, der Fettgehalt jedoch gleichbleibt oder ansteigt.(3) Aber gerade sehr muskulöse Menschen mit einem niedrigen Körperfettanteil haben trotzdem auch einen erhöhten BMI und könnten fälschlicherweise als adipös nach dem Body Mass Index gewertet werden. Es gab mehrere Personen, die längere Zeit exzessiven Kraftsport betrieben hatten, u.a. mit dem Konsum aufbausteigernder Substanz, und damit ebenfalls zu erhöhten BMI-Werten beitrugen.

Auch in Abbildung 7 zeigt sich ein homogenes Bild. Hier ist zu sehen, dass sowohl die Patienten\*innen mit und ohne Sarkopenie gleichmäßig verteilt sind. Hier kann kein großer

Unterschied zwischen den Patienten\*innen nur anhand des BMI im Verhältnis zur Muskelmasse auf Höhe L3 gezeigt werden. Um allerdings genauere Aussagen über das Verhältnis von BMI zur skelettalen Muskelmasse auf Höhe von L3 zu machen, sollte der Fettgehalt der jeweiligen Patienten\*innen mit einbezogen werden. Dies könnte in weiteren Studien mitbedacht werden.

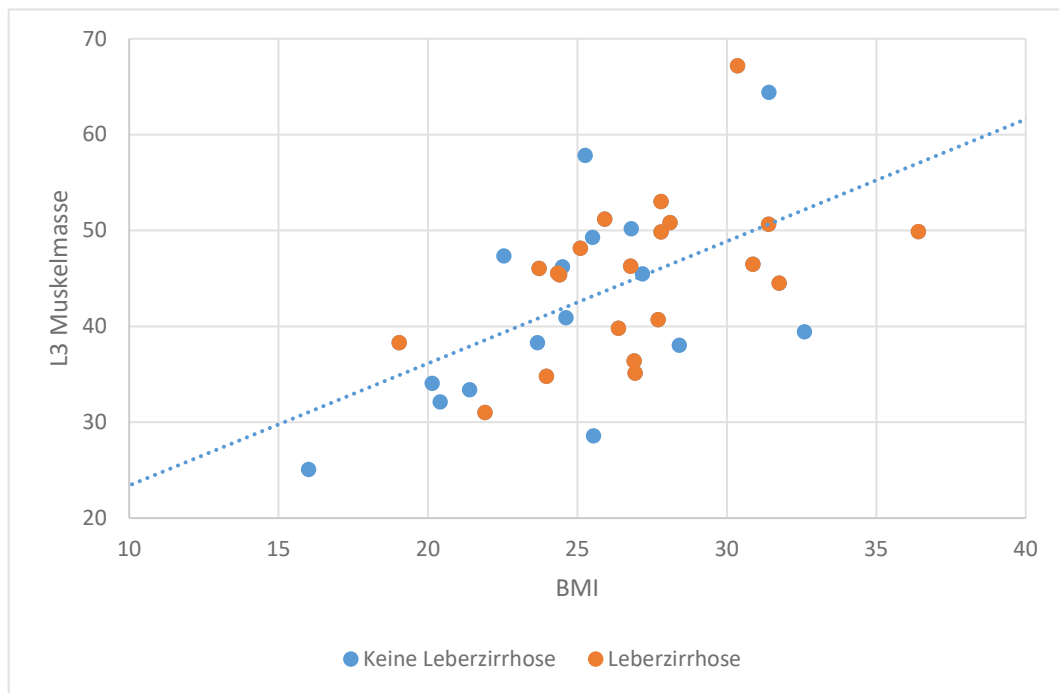


Abbildung 6 - Lumbale Muskelmasse in Abhängigkeit vom BMI bei Leberzirrhose

Eine ähnliche Beziehung kann auch zwischen der Muskelmasse auf Höhe von L3 und der Griffkraft als Prädiktor für Gesundheitsfolgen bei Patienten\*innen und zur Bestimmung der Muskelkraft in der folgenden Grafik gezeigt werden.(9,18)

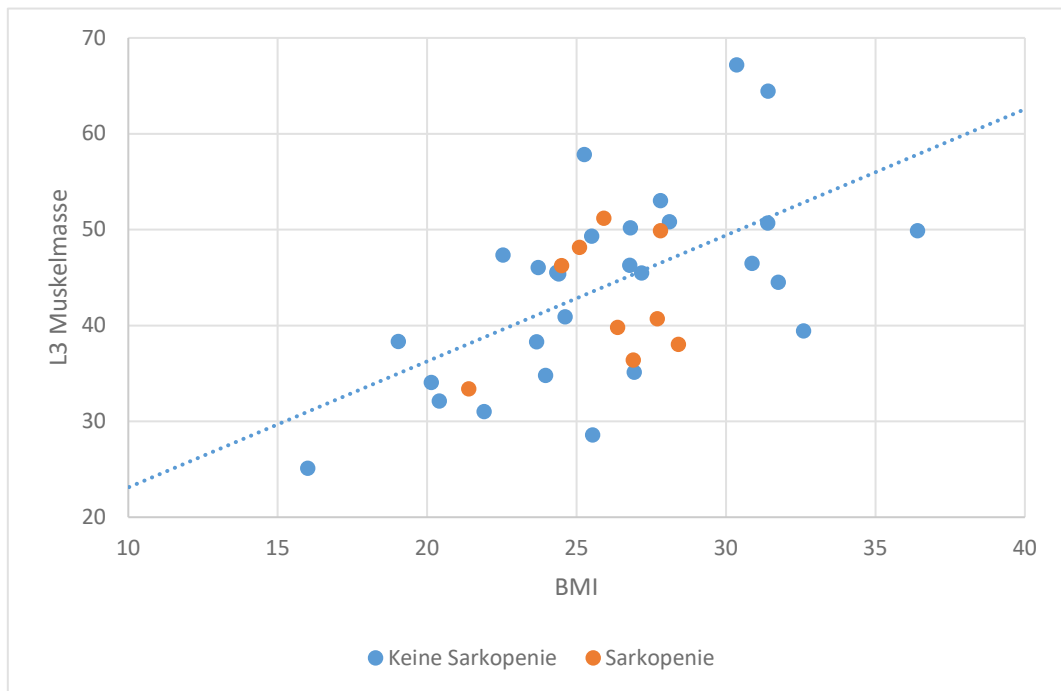


Abbildung 7 - Lumbale Muskelmasse bei Patienten\*innen mit Sarkopenie

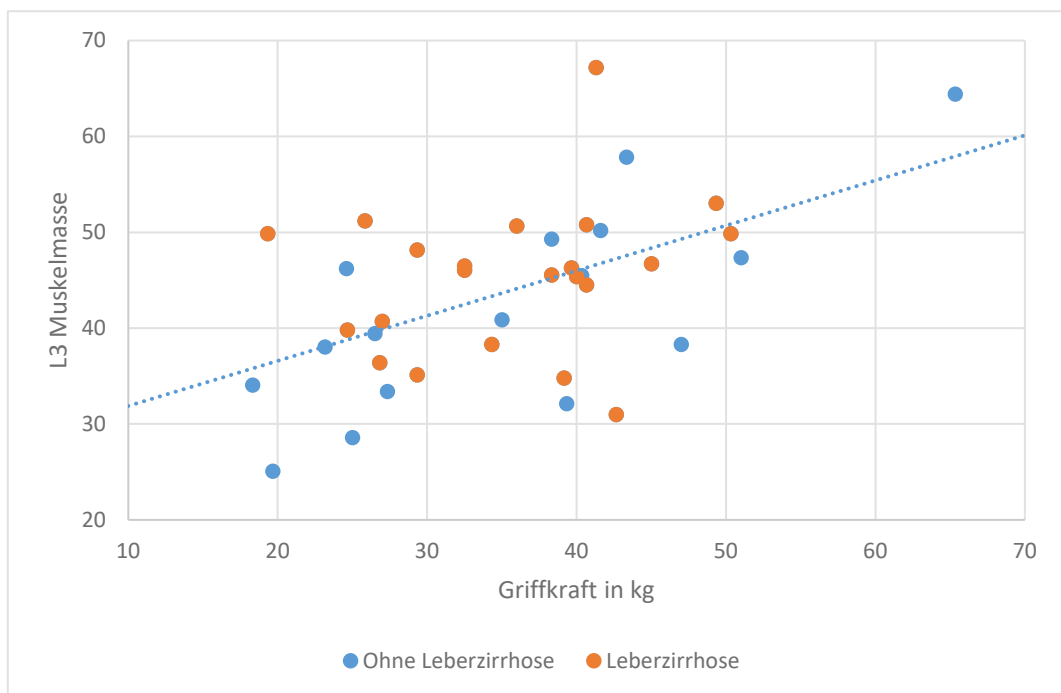


Abbildung 8 - Verhältnis von Griffkraft und lumbaler Muskelmasse bei Patienten\*innen mit und ohne Leberzirrhose

Sowohl Patienten\*innen, die an Leberzirrhose erkrankt sind, als auch jene ohne weisen Muskelmassewerte in einem Bereich  $25,08 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  bis  $67,17 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  auf. Da die Grenzen

für Frauen bei  $\geq 38,5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  und für Männer bei  $\geq 52,4 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  liegen, befinden sich 86,66% der Männer und 62,5% der Frauen unterhalb der festgesetzten Grenzen. Insgesamt haben 81,57% der Patienten\*innen einen Muskelmasseanteil auf Höhe von L3, der unterhalb der Grenze liegt. Somit weist ein Großteil nach der Definition der EWGSOP bereits eines der drei Kriterien für die Stellung der Diagnose Sarkopenie auf.(3) Als zweites Kriterium für die Definition von Sarkopenie wird die Handkraftstärke genutzt. Die Spanne der Kraftwerte erstreckt sich von 18,33 kg bis 65,33 kg. Die hierfür von der EWGSOP festgelegten Grenzen nach den Richtlinien von 2010 betragen für Frauen  $<20 \text{ kg}$  und für Männer  $<30 \text{ kg}$ .(3) Damit liegen 37,5% der Frauen und 20% der Männer darunter. Insgesamt sind 23,68% der Kohorte mit einem erniedrigten Kraftwert zu erkennen.

Als letztes der drei Kriterien zur Diagnosestellung der Sarkopenie fungiert die körperliche Leistungsfähigkeit.(3) Da die Gehgeschwindigkeit das am meisten genutzte Tool in der klinischen Praxis ist, wurde diese auch in der vorliegenden Arbeit verwendet. Hier zeigten sich jedoch auch keine signifikanten Unterschiede zwischen der Kontrollgruppe der Nicht-Zirrhötiker\*innen und den Leberzirrhötikern\*innen.

Stellt man einen Vergleich an zwischen jenen Leberzirrhötikern\*innen, die angaben, Sport zu betreiben, und solchen, die keinen Sport ausüben, erkennt man, dass Leberzirrhötiker\*innen trotz des Sports keinen Benefit erzielen konnten. Dieser Zusammenhang ist in den Grafiken 8, 9 und 11 in Form von Streudiagrammen und Box Plots ersichtlich. Auch die Analysen haben gezeigt, dass keine signifikanten Unterschiede zu sehen sind. Sport allein erzielt keinen Nutzen. Wichtig ist die Art des Sports; Krafttraining hat sich dafür bewährt. Moderat-intensives Training von 150 Minuten an mindestens zwei Tagen die Woche hat ein positives Ergebnis in Bezug auf Zuwachs an Muskelmasse gezeigt. (5) Alle Patienten\*innen gaben jedoch an, Sportarten zu betreiben, die primär auf die Muskelausdauer und nicht auf die Muskelkraft abzielen wie Walken und Joggen. Hinzu kommt, wie im Bereich „Therapieansätze“ erklärt, dass eine zielgerichtete Ernährung mit einer Proteinzufuhr von  $1,2 - 1,5 \text{ g/kg}$  Körpergewicht bei gebrechlichen älteren Menschen oder bei Älteren mit chronischen Erkrankungen wie der Leberzirrhose empfohlen wird.(18) Gerade bei Leberzirrhose, bei der die Proteinbiosynthese gestört ist und meist eine verringerte orale Zufuhr von Proteinen sowie Malnutrition vorliegt, wird deutlich, wie wichtig eine adäquate Ernährung in der Therapie von Sarkopenie bei Leberzirrhose ist.(23,28)

Leberzirrhotiker\*innen sind überwiegend männlich, nur 9,09% waren weiblich. Bei den Patienten\*innen ohne Leberzirrhose sind 10 männlich und 6 weiblich. Das sind 37,5% Frauen. Die Griffkraft ist im Mittel jedoch nur geringfügig größer als bei denen ohne Leberzirrhose. Da Männer im Allgemeinen jedoch physiologischerweise mehr Muskelmasse haben, müsste der Wert größer sein. Dies zeigt, dass Leberzirrhose vor allem bei Männern einen negativen Einfluss auf die Muskelmasse hat; zudem wird es auch durch den Anteil der sarkopenen Patienten\*innen unter den Leberzirrhotikern\*innen, gemessen an der gesamten Kohorte, ersichtlich.

In den Abbildungen 8 bis 11 wird der Zusammenhang zwischen Sport, der lumbalen Muskelmasse und der Griffkraft nochmals zusammenfassend visualisiert.

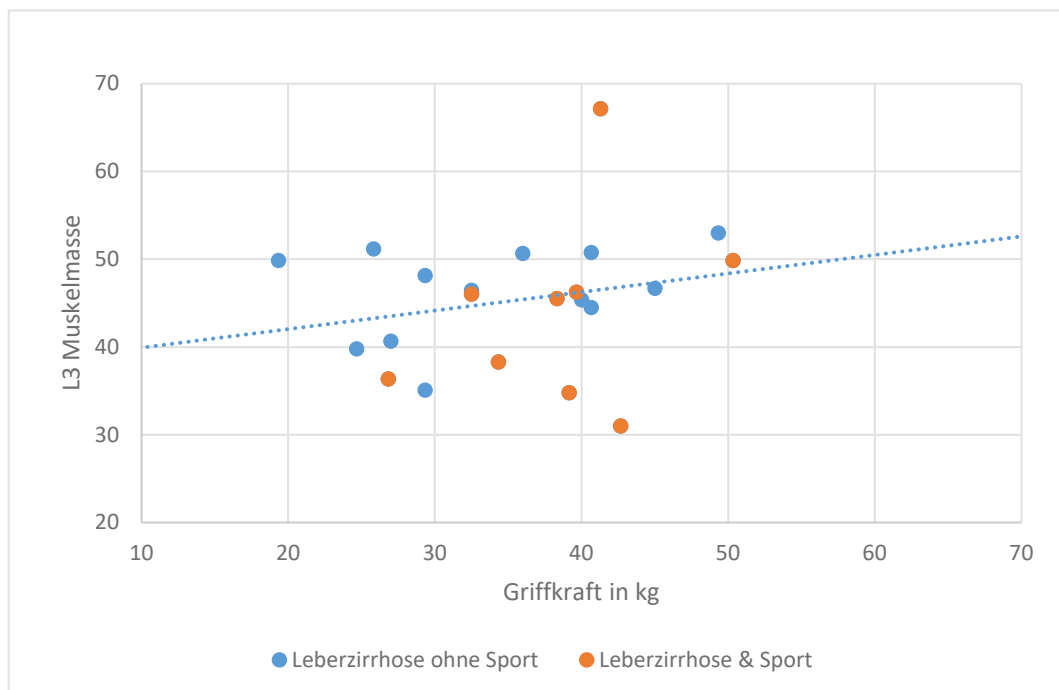


Abbildung 9 - Auswirkungen der Ausübung Sport auf die Griffkraft bei Patient\*innen mit Leberzirrhose

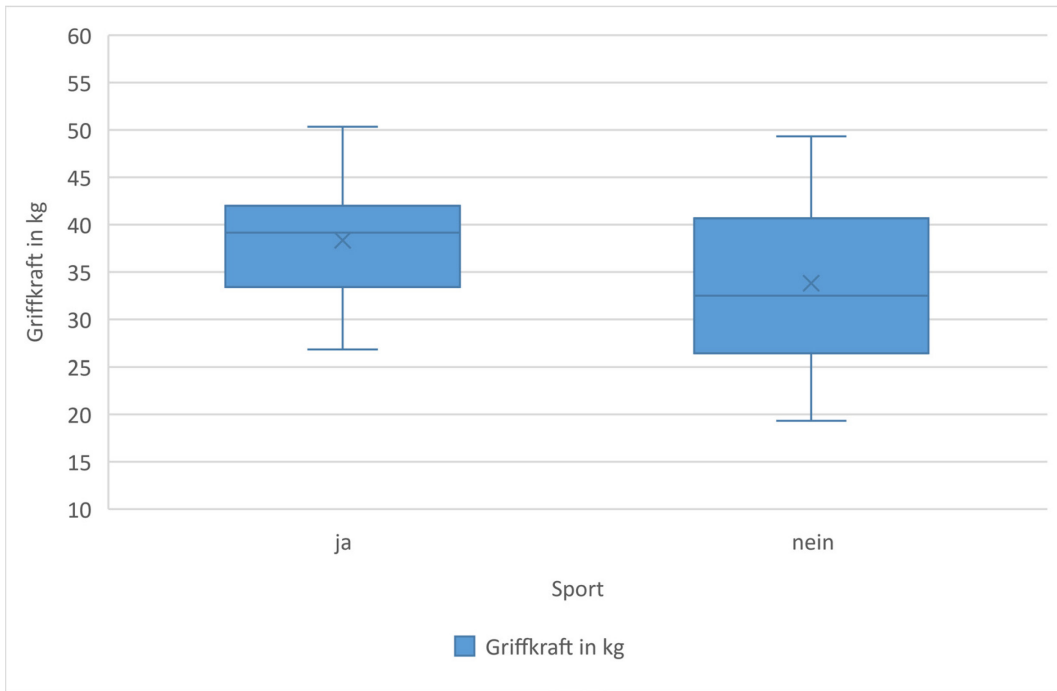


Abbildung 10 - Auswirkungen der Ausübung von Sport auf die Griffkraft bei Patient\*innen mit Leberzirrhose

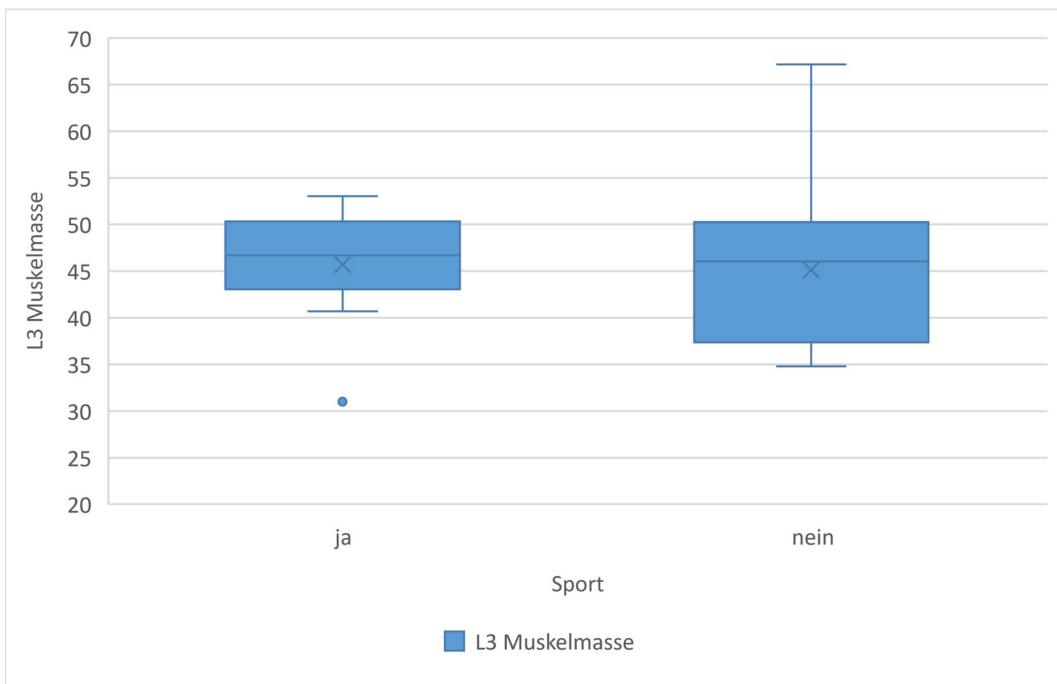


Abbildung 11- Auswirkungen der Ausübung von Sport auf die lumbale Muskelmasse auf Höhe L3 bei Patient\*innen mit Leberzirrhose

Zirrhose Patienten\*innen haben signifikant niedrigere Albuminspiegel ( $p=0,0007$ ), verglichen mit Patienten\*innen ohne Leberzirrhose. Es sind jedoch keine signifikanten Unterschiede zur Kontrollgruppe der Nicht-Zirrhose Patienten\*innen in den Bereichen Gesamtprotein, Hämoglobin und Kreatinin zu erkennen.

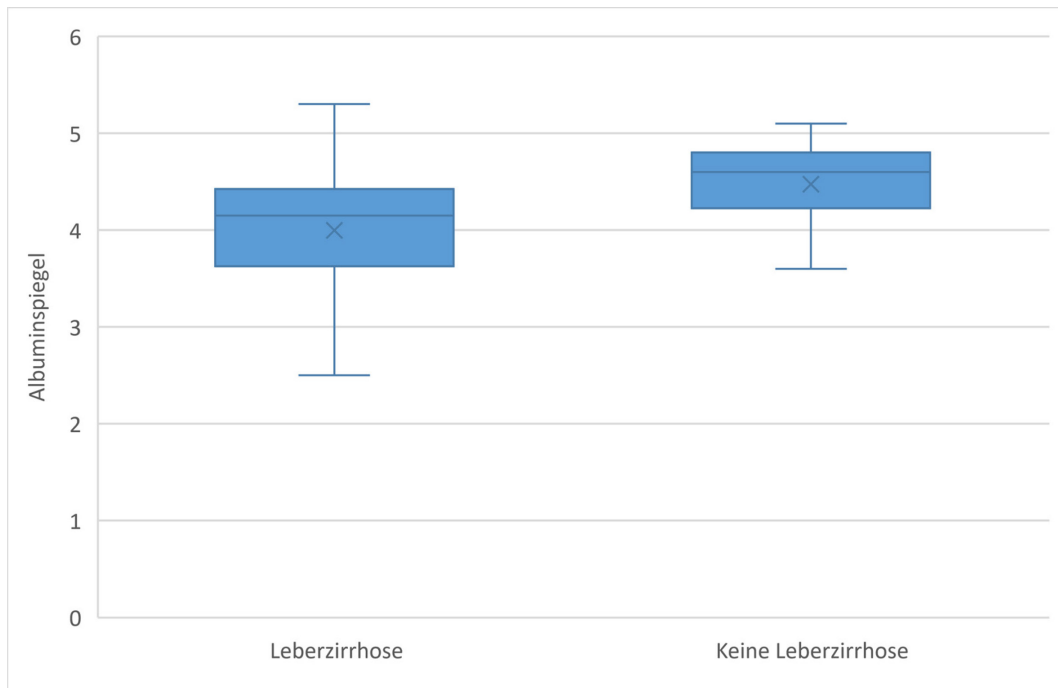


Abbildung 12 - Albuminsyntheseleistung der Leber bei Patienten\*innen mit und ohne Leberzirrhose

Der Hämoglobinwert weist jedoch einen signifikanten Unterschied auf, wenn man die Patienten\*innen mit Sarkopenie und ohne vergleicht, unabhängig der Erkrankung Leberzirrhose. Patienten mit Sarkopenie haben ein geringeres Niveau als jene ohne.

### 3.5 Diagnose Sarkopenie mittels einer Applikation möglich?

Gesichtsprotäts wurden von 38 Patienten\*innen mit einem medianen Alter von 63 Jahren im Zeitraum vom 10/19 bis 03/20 unter Verwendung der Applikation Pics4Health STUDY angefertigt. Zur Diagnose Sarkopenie wurde die Definition der EWGSOP von 2010 herangezogen.<sup>(3)</sup> Diese Bilder wurden 10 erfahrenen Hepatologen\*innen, die mindestens 7 Jahre klinische Erfahrung im Fachbereich Hepatologie aufweisen, präsentiert. Auf der Pics4Health STUDY Website hatten die Kliniker\*innen die Möglichkeit, nur anhand der gemachten Bilder, jedoch ohne weitere Informationen über den Krankheitszustand des\*der

Patienten\*in ihre Diagnose abzugeben. Die Untersucher gaben 1 Punkt bei Verdacht auf Sarkopenie, ansonsten wurden 0 Punkte vergeben. Die Punkte der Untersucher wurden zum „Sarcopenia-Face Sum Score“ (SFFS) zwischen 0 und 10 Punkten zusammengefasst. Der Bereich unter der Kurvenanalyse zeigt, dass die SFFS in der Lage ist, genaue Vorhersagen über das Vorliegen einer Sarkopenie zu tätigen (AUROC 0,9197,  $p < 0,0001$ ). Der Youden Index zeigt, dass bei einem Score von 2 oder mehr Punkten die Sensitivität bei 68,42% (95% Konfidenzintervall von 52,54 – 80,92) und die Spezifität bei 100% (95% Konfidenzintervall von 90,82 – 100%) liegt, Sarkopenie korrekt zu diagnostizieren. Bei der „Severe Sarkopenie“ betragen Sensitivität und Spezifität 100% und der SFFS liegt hier bei 7 von 10 Punkten. Dementsprechend ist die Vorhersage der Ärzte\*innen bei schwerer Sarkopenie recht eindeutig und exakt.

### ROC curve: ROC of Sarkopenie

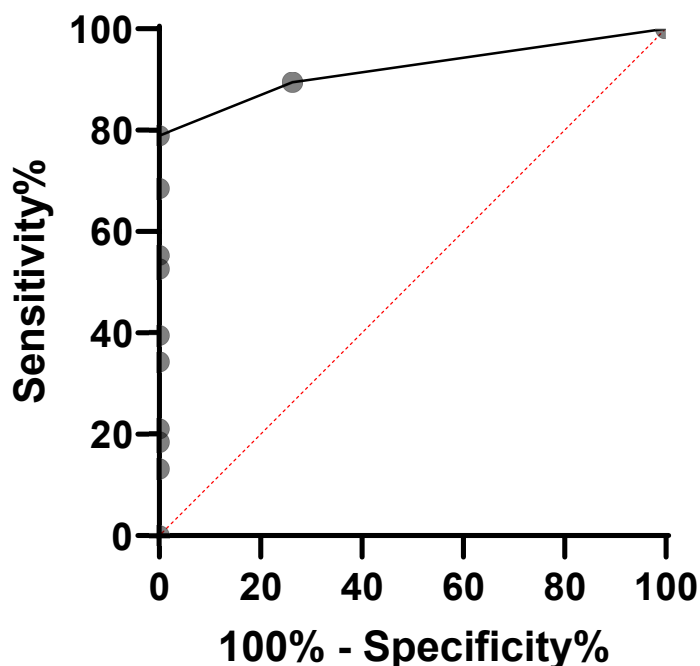


Abbildung 13 - ROC-Kurve für den SFSS Score von 10 erfahrenen Hepatologen\*innen

Zusammengefasst zeigen die vorliegenden Daten, dass die entwickelte Applikation zum einen dem medizinischen Personal hilft, passende Gesichtsporträtts anzufertigen, und des Weiteren diese sensiblen Daten in hoher Qualität in eine gut geschützte Cloud hochgeladen werden können, um dort weitere Validierungen der Daten zu unterziehen. Außerdem konnte gezeigt werden, dass erfahrene Hepatologen\*innen das Vorhandensein von Sarkopenie oder

das Fehlen ebendieser anhand von Gesichtsporträts vorhersagen können. Vor allem bei der „schweren Sarkopenie“ ist die Treffergenauigkeit hoch.

## **4 Diskussion**

### **4.1 Probleme bei der Rekrutierung und Organisation**

Im Zeitraum von Oktober 2019 bis März 2020 wurden im Rahmen der Klinischen Studie mit der Fragestellung „Ist es möglich, die Erkrankung Sarkopenie anhand von selbst aufgenommen Porträt-Fotos (,Selfies‘) zu diagnostizieren?“ 38 Patienten\*innen rekrutiert und Gesichtsporträts von diesen gemacht.

Die für diese Studie rekrutierten Patienten\*innen sind größtenteils im fortgeschrittenen Alter. Viele haben zum Teil schwere Erkrankungen wie Leberzirrhose, ein Hepatozelluläres Karzinom oder weitere Lebererkrankungen, die oft von einer Vielzahl anderer Erkrankungen begleitet werden. Da vermutet wurde, dass ca. 30% der Patienten\*innen an Sarkopenie leiden und Sarkopenie bekanntlich zu eingeschränkter Mobilität und Verringerung der Lebensqualität führt und die Patienten\*innen ohnehin oft eine größere Distanz bis zum Krankenhaus bewältigen müssen, stellt die Rekrutierung der Patienten\*innen eine Herausforderung dar.

### **4.2 Interpretation der Ergebnisse unter Berücksichtigung der Zielsetzung und limitierender Faktoren**

Aufgrund der mangelhaften Verfügbarkeit von kosten- und zeitsparenden Diagnoseverfahren ist die Sarkopenie eine im klinischen Alltag unterdiagnostizierte Erkrankung. Zu Beginn der Arbeit wurde die Hypothese postuliert, dass es möglich sei, mittels einer mobilen Applikation und im späteren Verlauf mittels eines Deep Learning Algorithmus die Sarkopenie aus Porträts zu diagnostizieren, um so die Früherkennung der Sarkopenie zu fördern und das Bewusstsein für die Krankheit damit erheblich zu verbessern. Erfahrene Kliniker\*innen sind davon überzeugt, dass sie Sarkopenie nur anhand von Gesichtsporträts diagnostizieren können, um damit die Grundlage für die mobile Applikation zu schaffen. Die Daten haben gezeigt, dass vor allem Fälle „schwerer

Sarkopenie“ von den erfahrenen Klinikern\*innen mit einer Sensitivität von 100% und einem SFFS mit 7 von 10 Punkten sicher vorhergesagt werden können. Das bedeutet, dass die Hepatologen\*innen in 7 von 10 Fällen Sarkopenie bei Patienten\*innen vermutet haben.

Mit einer Sensitivität von 68,42% wurde bislang insgesamt ein gutes Ergebnis in der Vorhersage der Sarkopenie, lediglich anhand von Gesichtsporträts, erzielt. Limitierende Faktoren wie die unzureichende Verfügbarkeit von MRT-Scans, die mit der Erkrankung einhergehende eingeschränkte Mobilität und der Verlust der Unabhängigkeit sowie die kosten- und zeitintensive Diagnosestellung stellen bislang eine Hürde in der Diagnostik der Sarkopenie dar. Die Applikation könnte diese Probleme beheben und eine einfache sowie kostengünstige und zeitsparende Alternative darstellen.

Eine Sensitivität von 68,42% insgesamt zeigt jedoch auch, dass trotz der großen Erfahrung der Kliniker\*innen die Erkrankung Sarkopenie eine Herausforderung darstellt. Die Sensitivität bei Fällen von Presarkopenie oder leichter Sarkopenie spiegelt den noch nötigen Handlungsbedarf wider. Diese „Lücke in der menschlichen Vorhersage“ könnte mittels Künstlicher Intelligenz korrigiert werden.

#### **4.2.1 Unterschiede in der Bildbearbeitung MRT und CT-Bildern mittels Tomovision SlicOmatic Software®**

Die Diagnose Sarkopenie setzt sich aus drei wesentlichen Parametern nach der Konsensdefinition 2010 von der EWGSOP zusammen. Eine dieser Kriterien ist die Muskelmasse. Der aktuelle Goldstandard in der Medizin zur Bestimmung der Muskelmasse sind Scans der Muskeldichte im Bereich der Lendenwirbelsäule mittels Magnetresonanztomografie oder Computertomografie. Da es sich hierbei nur um bildgebende Verfahren zur Diagnostik von Strukturen und Funktionen handelt, ist eine Software nötig, die die Muskeldichte auf L3 berechnen kann. Sliceomatic ist eine leistungsstarke und kostengünstige Software zur Analyse medizinischer Bilder und speziell für Forscher zur Bestimmung der Body Composition entwickelt worden. Das Programm verfügt über verschiedene Tools, die es ermöglichen, die eingefügten Bilder in verschiedenen Fenstern zu betrachten. Es handelt sich um Tools, zum Filtern der Bilder, zum Messen von Entfernungen, Winkeln und Oberflächen auf den Bildern und weitere Features, die ein Bildbearbeitungsprogramm haben sollte. Besonders vorteilhaft ist die

„Segmentation“ des Programms. Es ermöglicht eine Identifizierung der unterschiedlichen Gewebe innerhalb des Bildes anhand der abweichenden Dichten. Hiermit können so Muskulatur sowie subkutanes, viszerales und intramuskuläres Fettgewebe segmentiert und ihr Gehalt mittels verschiedener Tools bestimmt werden. Die Bestimmung der unterschiedlichen Gewebetypen kann mittels des ABACS-Moduls (Automated Body composition Analyzer using Computer tomography image Segmentation) stark vereinfacht werden. Diese Methode, die nur bei CT-Bildern Anwendung findet, macht bei der Differenzierung der verschiedenen Gewebetypen in CT-Bildern gegenüber denen in MRT-Bildern einen Unterschied. Häufig waren die verschiedenen Gewebetypen schwer voneinander zu unterscheiden und die Grenzen fließend. Diese Grenzen der unterschiedlichen Gewebe, gemessen anhand der Graustufen, mussten zunächst individuell eingestellt und passende Sollwerte für die Maxima und Minima gefunden werden, um eine möglichst detaillierte Messung der Fläche der verschiedenen Gewebetypen zu errechnen. Somit entstanden auch Differenzen in den zu bemessenden Flächen der Gewebetypen, vor allem der Muskelmasse und des intramuskulären Fettgewebes.

### **4.3 Vergleich der Ergebnisse mit der Literatur**

Das mediane Alter der Patienten\*innen beläuft sich auf 63 Jahre. Die an Leberzirrhose erkrankten Patienten\*innen waren im Mittel 71 Jahre und damit 8 Jahre älter. Deutlich jünger dagegen waren Patienten\*innen ohne Leberzirrhose. Hier beträgt das mediane Alter 52 Jahre. Wird nun das Alter der Patienten\*innen mit und ohne Sarkopenie hinzugenommen, so zeigt sich, dass ein vermuteter Zusammenhang zwischen dem Alter, chronischen Erkrankungen und dem Auftreten von Sarkopenie besteht. An Sarkopenie erkrankte Patienten\*innen waren im Median 73 Jahre alt, die nicht an Sarkopenie erkrankten Patienten\*innen dagegen 13 Jahre jünger. Dieses Verteilungsmuster zeigt sich auch in anderen Studien. In dem im Dezember 2017 erschienen Paper „a Review of Sarcopenia: Enhancing awareness of an increasingly prevalent disease“ wird das Durchschnittsalter mit knapp 71 Jahren bei sarkopenen Patienten\*innen postuliert.(5)

Der Anteil der an Sarkopenie erkrankten Leberzirrhotikern\*innen liegt bei 32%. In vielen wissenschaftlichen Artikeln ist von 40% die Rede. Damit liegt ein vergleichsweise hoher Wert vor. Zum Teil werden auch Werte von bis zu 68% angegeben.(27) Diese stellen jedoch eine deutliche Abweichung der gemessenen Werte dar. Mit 30% zeigt die männliche

Population eine deutliche Dominanz der Geschlechterverteilung von Sarkopenie im Verhältnis zu den 12,5% der an Sarkopenie erkrankten Frauen. Auch in der Literatur sind ähnlich hohe Werte beschrieben. Die Spanne reicht von 7% bis 32% bei Männern und von 5% bis 19% bei Frauen.(5) Diese Korrelation könnte sich durch die veränderte Body Composition und die damit einhergehende Progredienz und dem Verlauf bei Lebererkrankungen erklären. Frauen weisen seltener Leberzirrhose und ebenfalls seltener einen schweren Verlauf sowie seltener einen hohen Child-Pugh Score auf.(28) In Bezug auf die Body Composition nimmt vor allem bei Männern im höheren Alter die magere Körpermasse ab. Der Fettgehalt bleibt jedoch gleich oder steigt an.(3) Zum Vergleich liegt der BMI bei Leberzirrhotikern\*innen, welche überwiegend männlich waren, bei 26.9. Der BMI bei den Nicht-Leberzirrhotikern\*innen liegt bei 24.9. Die dargelegten BMI-Werte weichen von der gängigen Literatur ab. Während in der Literatur überwiegend von einer Reduzierung des BMI bei sarkopenen Patienten\*innen die Rede ist, zeigen die gemessenen Werte jedoch eine tendenzielle Erhöhung der vorliegenden Werte.(5,27) Erklärend hierfür könnten einige Ausreißer innerhalb der Kohorte sein, trotz der geringen Größe der Studienpopulation. Es gab mehrere Personen, die lange Zeit exzessiven Kraftsport betrieben hatten, u.a. mit Konsum aufbausteigernder Substanz, die Langzeitschäden zur Folge hatten. Der sich dadurch verschobene BMI aufgrund der überproportionalen Muskelmasse lässt den BMI der Gesamtpopulation irrtümlicherweise ansteigen. Da der BMI jedoch nicht zwischen Fettmasse und Muskelmasse unterscheidet, wurden zusätzliche Zusammenhänge zwischen der Muskelmasse auf L3 und BMI hergestellt. Diese Korrelationen sind im Kapitel „Ergebnisse“ unter „Korrelationen innerhalb der Kohorte“ nachzulesen.

#### **4.4 Besonderheit der Studie**

Die Medizin unterliegt einem Wandel im Zeitalter der Digitalisierung. Apps, Telemedizin und Künstliche Intelligenz waren so häufig wie nie zuvor Gegenstand aktueller Diskussionen in der Medizin und haben das Potential, die aktuelle Medizin zu revolutionieren.(33)

In der vorliegenden Arbeit wird versucht, im Bereich der Diagnostik von Sarkopenie eine neue Methode zur Identifizierung der Erkrankung Sarkopenie und damit Anschluss an den digitalen Wandel innerhalb der Medizin zu finden. Die breite Verfügbarkeit von Smartphones oder anderen mobilen Endgeräten sowie die zunehmende Popularität, diese Geräte zum Aufnehmen und Teilen von Fotos („Selfies“) zu verwenden, könnte auch als

telemedizinischer Ansatz die Akzeptanz bei Patienten\*innen und Ärzten\*innen sichern.(34,35)

Klar ist jedoch auch, dass die Digitalisierung der Medizin auch einen gewissen Vorbehalt, vor allem bei der älteren Gesellschaft auslöst. Gerade die ältere Gesellschaft ist jedoch von Sarkopenie betroffen, daher bedarf es ausreichender Aufklärung in diesem Bereich.

Aktuell existiert keine App, die Sarkopenie diagnostizieren kann. Sehr wohl gibt es aber andere Apps, die bereits im medizinischen Bereich genutzt werden, um Krankheiten zu diagnostizieren.(36-40) Damit wird deutlich, dass in diesem Bereich großes Potential liegt, welches weiter erforscht werden sollte.

#### **4.5 *Ein Ausblick: Verwendung einer App mit Künstlicher Intelligenz als diagnostisches Mittel***

Eine Social-Media-App bietet Vorschläge von Freunden\*innen, um Fotos zu markieren. Smartphones können mittels Gesichtsscan den Bildschirm entsperren, und Check-in-Systeme von Fluggesellschaften verifizieren, wer wir sind, während man in eine Kamera startt.(37) Dies zeigt, dass in unserem Alltag die „facial recognition technology“, zu Deutsch Gesichtserkennungstechnologie, bereits in Bereichen des Marketings, der Sicherheit oder auch Suchmaschinen genutzt wird. Im Zweig des Gesundheitswesens wird diese Technologie zunehmend erforscht und sie könnte in geraumer Zukunft großes Potential bieten.

Der jetzige Stand der Sarkopenieforschung weist noch einige Lücken auf. Die Notwendigkeit der Verbesserung des Bewusstseins der Erkrankung vor dem Hintergrund des demographischen Wandels und der zunehmenden Prävalenz in Europa sollte in den nächsten Jahren weiter in den Mittelpunkt rücken.

Aktuelle Fragen sind: „Wie könnte man ältere Menschen mit hohem Sarkopenierisiko schneller identifizieren und welche vorbeugenden Maßnahmen sollten getroffen werden?“ oder: „Welche Indikatoren für die Muskelqualität sagen die Ergebnisse am besten voraus bzw. welche Instrumente sind am besten geeignet?“. Nach aktuellem Stand liegt noch eine gewisse Willkür in Bezug auf Grenzwerte in der Diagnose der Sarkopenie weltweit vor und

daher sollte die Entwicklung validierter Grenzwerte in weiteren Studien hohe Priorität haben.

Der aktuelle Stand der Forschung zeigt, dass nicht ein Parameter oder Biomarker ausreicht, um die Diagnose Sarkopenie zu stellen. Proteine wie Agrin und der Spiegel der Spaltung des C – Terminalen Agrin Fragments im Serum oder Hormonspiegel wie der des Testosterons könnten eine wichtige Rolle in der Diagnostik spielen. Auch Wachstumsfaktoren zeigen großes Potential in der zukünftigen Diagnostik. Hier zu erwähnen sind Marker wie das Myostatin, ein wichtiger und bekannter Regulator des Muskelwachstums. Aber auch der Brain-derived Neurotrophic Factor kann hier angeführt werden.(15,23) Des Weiteren gibt es noch Biomarker wie das Kreatin oder Irisin, die sich als geeignete Biomarker zeigen und in den nächsten Jahren zur Diagnostik der Sarkopenie herangezogen werden könnten. Doch die Forschung an den Biomarkern kann derweil noch Jahre andauern. Vor allem im klinischen Alltag zeigt die jetzige Datenlage, dass Sarkopenie noch weitestgehend unterdiagnostiziert ist. Dieser Umstand ist der Komplexität der Erkrankung und dem mangelnden Bewusstsein für die Erkrankung geschuldet. Auch der unzureichende Zugang zur Bildgebung MRT und die damit verbundenen Kosten erschweren die Diagnosestellung nur unnötig. Eine einfache und kostengünstige Alternative könnte eine App zur Diagnose der Sarkopenie anhand der Gesichtserkennung bieten. Damit würde man die zuvor beschriebenen Probleme teilweise beheben und das Bewusstsein für die Erkrankung vor allem auch bei den Patienten\*innen verbessern. Die App würde eine einfache Möglichkeit der Früherkennung bieten, um den Spätfolgen der Erkrankung vorzubeugen und eine frühestmögliche Therapie einzuleiten.

In anderen Bereichen, wie etwa auf dem Fachgebiet der Pädiatrie, hat das Team um Yaron Gurovich aus Boston ein Verfahren zur Porträtanalyse bei seltenen genetischen Kindererkrankungen entwickelt. Die entwickelte App „Face2Gen“ soll Pädiater\*innen unterstützen, um die diagnostische Breite bei Kindern mit auffälligen Gesichtsformen bereits im Vorfeld einzuengen.(38) Durch die Verwendung der Software „DeepGestalt“ genügt ein Porträtfoto des\*der Patienten\*in, und anhand von Auffälligkeiten wie den Augen, dem Abstand der Augenbrauen oder der Mund- und Kinnform werden unter Zuhilfenahme des Deep Learning Algorithmus diese Auffälligkeiten charakterisiert und ausgewertet. Das System wurde zuvor aus Datensätzen mit 17.000 Bildern, auf denen 216 Kinder mit unterschiedlichen Syndromen abgebildet waren, trainiert.(38) So zeigt die App bei der

Identifizierung von Erkrankungen wie dem „Cornelia-de-Lange-Syndrom“ eine Sensitivität von bis zu 97%.<sup>(40)</sup> Im Anschluss können dann DNA-Analysen durchgeführt werden, um den vorliegenden Verdacht zu bestätigen. Hier zeigt sich, dass mittels künstlicher Intelligenz erheblich Zeit gespart werden kann, unnötige Kosten eingespart und mögliche Spätfolgen bereits präventiv behandelt werden können. Und möglicherweise wird die App in naher Zukunft von Pädiatern\*innen ebenso selbstverständlich wie der Gebrauch des Stethoskops verwendet.

Ein weiterer vielversprechender Bereich der medizinischen FRT („Facerecognitiontechnology“) besteht im Bereich der Analyse von Schmerzen vor allem bei Neugeborenen und Krebspatienten\*innen. Entgegen der weitläufigen Meinung weinen Säuglinge nicht immer vor Schmerzen; zudem können unbehandelte Schmerzen bei Neugeborenen zu Verhaltensproblemen führen. Studien haben diesbezüglich gezeigt, dass die Voreingenommenheit der Beobachter\*innen zur Beurteilung von Schmerzen auf der übermäßigen Exposition gegenüber Schmerzen und der damit einhergehenden Desensibilisierung gegenüber Schmerzen beruht. Die subjektive Beurteilung führt demnach häufig zu unerwünschten Folgen oder unnötigen operativen Eingriffen.<sup>(37,41,42)</sup> Mittels der sogenannten „Classification of Pain Expression“ können Säuglingsausdrücke im Gesicht sowohl bei Schmerzen als auch bei ähnlichen Ausdrücken analysiert werden.<sup>(37,42)</sup> Dieses Analysesystem basiert auf dem von Yann LeCun entwickelten Convolutional Neural Network (CNN), ein künstliches neuronales Netz überwiegend zur Verarbeitung von Bild- und Audiodateien. Die Effektivität des Systems zur Analyse und Identifizierung von Schmerzen war in Tests zu 90% korrekt.<sup>(37,42)</sup> Damit könnte es in Zukunft ein vielversprechendes Tool zur Schmerzanalyse im Klinikalltag werden.

In Australien hat ein Unternehmen mithilfe der FRT eine App zur Schmerzidentifizierung bei nonverbalen Patienten\*innen, darunter fallen vor allem Demenzkranke, aber auch Säuglinge, entwickelt. Schmerzen werden bei Patienten\*innen, die Kommunikationsschwierigkeiten aufweisen, wie es bei Demenz der Fall ist, häufig nicht erkannt und sind daher unterbehandelt.<sup>(36,37)</sup> PainChek zeichnet mit einem kurzen Video das Gesicht der Person auf und analysiert dann die Bilder mittels der Gesichtserkennung. Erkannt werden dabei bestimmte Gesichtsbewegungsmuster, die auf Schmerzen hinweisen. Eine Pflegekraft verwendet dann die App, um schmerzbedingte Verhaltensweisen wie Bewegungen und die Art und Weise, wie der Schmerz der betroffenen Person dargestellt

wird, aufzuzeichnen. Schließlich wird ein Gesamtschmerz berechnet. Das ermöglicht dem Pflegepersonal schließlich, die Wirkung der Medikamente und damit die Behandlung besser zu kontrollieren.(36,37,43)

Abschließend kann noch die von Forschern\*innen der Stanford Universität entwickelte „Superpower Glass“ angeführt werden. Hierbei handelt es sich zwar um kein diagnostisches Mittel, dennoch wird hier erneut die Verbindung zwischen Medizin und dem Einsatz künstlicher Intelligenz deutlich. Dabei handelt es sich um ein Computer-Vision-System, das auf Google Glass basiert, um die sozialen Fähigkeiten autistischer Kinder zu verbessern. Das System vereint maschinelles Lernen mit künstlicher Intelligenz. Es besteht aus einer tragbaren Brille mit peripherem Monitor an der Seite. Das Gerät zielt darauf ab, autistische Kinder zu trainieren, um Gesichtsausdrücke zu erkennen, mit dem Ziel, ihren sozialen Austausch und interaktive Aufgaben im Alltag besser bewältigen zu können.(39) Kinder mit Autismus haben gerade bei der Herstellung von Augenkontakt oder dem Verstehen von Gesichtern und Emotionen Probleme, diese angemessen auszudrücken. Die entwickelte Software analysiert soziale Hinweise in Echtzeit, sie soll somit die Probanden schulen und bei der Entwicklung der sozialen Fähigkeiten trainieren. Die Brille liest dabei die Mimik der Gesichter der Umgebung und liefert soziale Hinweise in der natürlichen Umgebung des Kindes. Zusätzlich werden die Menge und die Art des Augenkontaktes aufgezeichnet, wodurch eine zusätzliche Ebene der Verhaltensintervention hinzugefügt wird. (37,39)

Aus ethischer Sicht wird die FRT jedoch in einigen Punkten kritisiert. Es liegt ein Eingriff in die Privatsphäre vor. Ein klarer Einwilligungsprozess muss demnach für die Patienten\*innen angeboten werden, um sich in diesem Zusammenhang rechtlich abzusichern und damit die Verwendung der FRT zu legitimieren. Neben der Einwilligung der Aufklärung müssen sich die Nutzer der FRT auch über die Voreingenommenheit im Gebrauch künstlicher Intelligenz im Gesundheitswesen bewusst werden.(37) Durch die Visualisierung mittels FRT ist es jedoch auch schneller möglich, bereits anonymisierte Datensätze schnell und einfach zu identifizieren und daher ein deutlicher Benefit in Bezug auf Zeitersparnis im Gesundheitswesen.

## 5 Schlussfolgerung

Zusammenfassend zeigen die ausgewerteten Daten, dass man in der Lage ist, eine Softwareapplikation zu entwickeln, die medizinisches Personal unterstützt, Gesichtsporträts anzufertigen und diese auf einer geschützten Cloud zu speichern. Dies zeigt, dass die Nutzung einer mobilen Applikation zur Analyse von Gesichtsporträts bei der Diagnostik von Sarkopenie zukünftig möglich ist. Erfahrene Hepatologen\*innen und Gastroenterologen\*innen haben gezeigt, dass sie in der Lage sind, Sarkopenie nur anhand von Porträtfotos zu erkennen. Mit einer Sensitivität von 68,42 % ist nach aktuellem Stand eine solide Grundlage für die Nutzung mobiler Endgeräte in der Diagnostik von Sarkopenie geschaffen. Besonders die Zunahme der Schwere der Erkrankung sorgt auch für eine gesteigerte Genauigkeit in der Vorhersage der Erkrankung durch die erfahrenen Kliniker\*innen. Dennoch bin ich der Meinung, dass die vorliegenden Werte noch ausbaufähig sind und die Diagnose Sarkopenie immer noch eine Herausforderung darstellen wird. Der nötige Handlungsbedarf wird vor allem in Bezug auf die Vorhersage der Presarkopenie deutlich. Diese „Lücke in der menschlichen Vorhersage“ könnte mittels künstlicher Intelligenz behoben werden. Ebenso sind die oben beschriebenen Biomarker eine nützliche Ergänzung in der Präzision der Vorhersage. Meiner Meinung nach wäre die Vorhersage in Bezug auf die Diagnose Sarkopenie etwas genauer, würde die Probandenzahl höher ausfallen. Da sich die Rekrutierung der Patienten\*innen jedoch schwerer und zeitintensiver als erwartet dargestellt hat, blieben die mindestens 50 gewünschten Patienten\*innen leider aus.

## 6 Literaturverzeichnis

- (1) Szlejf C, Suemoto CK, Brunoni AR, Viana MC, Moreno AB, Matos SM, et al. Depression is associated with sarcopenia due to low muscle strength: results from the ELSA-Brasil Study. *Journal of the American Medical Directors Association* 2019;20(12):1641-1646.
- (2) Furtner J, Berghoff AS, Albtoush OM, Woitek R, Asenbaum U, Prayer D, et al. Survival prediction using temporal muscle thickness measurements on cranial magnetic resonance images in patients with newly diagnosed brain metastases. *Eur Radiol* 2017;27(8):3167-3173.
- (3) Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* 2010 Jul;39(4):412-423.
- (4) Walston JD. Sarcopenia in older adults. *Curr Opin Rheumatol* 2012 Nov;24(6):623-627.
- (5) Marty E, Liu Y, Samuel A, Or O, Lane J. A review of sarcopenia: Enhancing awareness of an increasingly prevalent disease. *Bone* 2017 Dec;105:276-286.
- (6) Rosenberg IH. Sarcopenia: origins and clinical relevance. *J Nutr* 1997;127(5):990S-991S.
- (7) Ram JL, Conn PM. *Conn's Handbook of Models for Human Aging*. : Academic Press; 2018.
- (8) Traub J, Bergheim I, Eibisberger M, Stadlbauer V. Sarcopenia and Liver Cirrhosis- Comparison of the European Working Group on Sarcopenia Criteria 2010 and 2019. *Nutrients* 2020 Feb 20;12(2):547. doi: 10.3390/nu12020547.
- (9) Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing* 2019 Jan;48(1):16-31.
- (10) Frontera WR. Chapter 2 - Sarcopenia. In: Cifu DX, Lew HL, Oh-Park M, editors. *Geriatric Rehabilitation*: Elsevier; 2018. p. 19-26.
- (11) Ethgen O, Beaudart C, Buckinx F, Bruyere O, Reginster JY. The Future Prevalence of Sarcopenia in Europe: A Claim for Public Health Action. *Calcif Tissue Int* 2017 Mar;100(3):229-234.
- (12) Cruz-Jentoft AJ, Landi F, Topinková E, Michel JP. Understanding sarcopenia as a geriatric syndrome. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2010 Jan;13(1):1-7.
- (13) Boirie Y. Physiopathological mechanism of sarcopenia. *JNHA-The Journal of Nutrition, Health and Aging* 2009;13(8):717-723.

- (14) Ferrucci L, Penninx BW, Volpato S, Harris TB, Bandeen-Roche K, Balfour J, et al. Change in muscle strength explains accelerated decline of physical function in older women with high interleukin-6 serum levels. *J Am Geriatr Soc* 2002;50(12):1947-1954.
- (15) Curcio F, Ferro G, Basile C, Liguori I, Parrella P, Pirozzi F, et al. Biomarkers in sarcopenia: a multifactorial approach. *Exp Gerontol* 2016;85:1-8.
- (16) Bruyère O, Beaudart C, Reginster J, Buckinx F, Schoene D, Hirani V, et al. Assessment of muscle mass, muscle strength and physical performance in clinical practice: an international survey. *European Geriatric Medicine* 2016;7(3):243-246.
- (17) Rizzoli R, Reginster J, Arnal J, Bautmans I, Beaudart C, Bischoff-Ferrari H, et al. Quality of life in sarcopenia and frailty. *Calcif Tissue Int* 2013;93(2):101-120.
- (18) Beaudart C, McCloskey E, Bruyère O, Cesari M, Rolland Y, Rizzoli R, et al. Sarcopenia in daily practice: assessment and management. *BMC geriatrics* 2016;16(1):170.
- (19) McGregor RA, Cameron-Smith D, Poppitt SD. It is not just muscle mass: a review of muscle quality, composition and metabolism during ageing as determinants of muscle function and mobility in later life. *Longevity & healthspan* 2014;3(1):9.
- (20) Norman K, Pirlich M, Sorensen J, Christensen P, Kemps M, Schutz T, et al. Bioimpedance vector analysis as a measure of muscle function. *Clin Nutr* 2009 Feb;28(1):78-82.
- (21) Pritchard JM, Kennedy CC, Karampatos S, Ioannidis G, Misiaszek B, Marr S, et al. Measuring frailty in clinical practice: a comparison of physical frailty assessment methods in a geriatric out-patient clinic. *BMC Geriatr* 2017 Nov 13;17(1):264-017-0623-0.
- (22) Malmstrom TK, Miller DK, Simonsick EM, Ferrucci L, Morley JE. SARC-F: a symptom score to predict persons with sarcopenia at risk for poor functional outcomes. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2016 Mar;7(1):28-36.
- (23) Dasarathy S, Merli M. Sarcopenia from mechanism to diagnosis and treatment in liver disease. *J Hepatol* 2016 Dec;65(6):1232-1244.
- (24) Moctezuma-Velázquez C, García-Juárez I, Soto-Solís R, Hernández-Cortés J, Torre A. Nutritional assessment and treatment of patients with liver cirrhosis. *Nutrition* 2013 Nov-Dec;29(11-12):1279-1285.
- (25) Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *The Lancet* 2008;371(9615):838-851.
- (26) Kim G, Kang SH, Kim MY, Baik SK. Prognostic value of sarcopenia in patients with liver cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2017 Oct 24;12(10):e0186990.
- (27) Hanai T, Shiraki M, Nishimura K, Ohnishi S, Imai K, Suetsugu A, et al. Sarcopenia impairs prognosis of patients with liver cirrhosis. *Nutrition* 2015 Jan;31(1):193-199.
- (28) Montano-Loza AJ. Clinical relevance of sarcopenia in patients with cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2014 Jul 7;20(25):8061-8071.

- (29) Hayashi F, Matsumoto Y, Momoki C, Yuikawa M, Okada G, Hamakawa E, et al. Physical inactivity and insufficient dietary intake are associated with the frequency of sarcopenia in patients with compensated viral liver cirrhosis. *Hepatol Res* 2013 Dec;43(12):1264-1275.
- (30) Mijnders DM, Koster A, Schols JM, Meijers JM, Halfens RJ, Gudnason V, et al. Physical activity and incidence of sarcopenia: the population-based AGES—Reykjavik Study. *Age Ageing* 2016;45(5):614-620.
- (31) Tandon P, Ney M, Irwin I, Ma MM, Gramlich L, Bain VG, et al. Severe muscle depletion in patients on the liver transplant wait list: its prevalence and independent prognostic value. *Liver Transplantation* 2012;18(10):1209-1216.
- (32) Montano-Loza AJ, Meza-Junco J, Prado CM, Lieffers JR, Baracos VE, Bain VG, et al. Muscle wasting is associated with mortality in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012 Feb;10(2):166-73, 173.e1.
- (33) Jörg J. *Digitalisierung in der Medizin*. : Springer; 2018.
- (34) Damanpour S, Srivastava D, Nijhawan RI. Self-acquired patient images: the promises and the pitfalls. , 35, 1 2016;35(1):13-17.
- (35) Mars M, Morris C, Scott RE. Selfie Telemedicine—What Are the Legal and Regulatory Issues? *Transforming Healthcare Through Innovation in Digital Health: Selected Papers from Global Telehealth 2018* 2018;254:53.
- (36) Atee M, Hoti K, Hughes JD. A technical note on the PainChek™ system: a web portal and mobile medical device for assessing pain in people with dementia. *Frontiers in aging neuroscience* 2018;10:117.
- (37) Grifantini K. Detecting Faces, Saving Lives. *IEEE pulse* 2020;11(2):2-7.
- (38) Gurovich Y, Hanani Y, Bar O, Nadav G, Fleischer N, Gelbman D, et al. Identifying facial phenotypes of genetic disorders using deep learning. *Nat Med* 2019 Jan;25(1):60-64.
- (39) Haber N, Voss C, Wall D. Making emotions transparent: Google Glass helps autistic kids understand facial expressions through augmented-reality therapy. *IEEE Spectrum* 2020;57(4):46-52.
- (40) Latorre-Pellicer A, Ascaso A, Trujillano L, Gil-Salvador M, Arnedo M, Lucia-Campos C, et al. Evaluating Face2Gene as a Tool to Identify Cornelia de Lange Syndrome by Facial Phenotypes. *Int J Mol Sci* 2020 Feb 4;21(3):10.3390/ijms21031042.
- (41) Yamashita R, Nishio M, Do RKG, Togashi K. Convolutional neural networks: an overview and application in radiology. *Insights into imaging* 2018;9(4):611-629.
- (42) Zamzmi G, Paul R, Salekin MS, Goldgof D, Kasturi R, Ho T, et al. Convolutional neural networks for neonatal pain assessment. *IEEE Transactions on Biometrics, Behavior, and Identity Science* 2019;1(3):192-200.

(43) Allsop MJ, Johnson O, Taylor S, Hackett J, Allen P, Bennett MI, et al. Multidisciplinary Software Design for the Routine Monitoring and Assessment of Pain in Palliative Care Services: The Development of PainCheck. *JCO Clin Cancer Inform* 2019 Sep;3:1-17.

