

Masterarbeit

Anwendung der Indirekten Kalorimetrie zur Messung des Energieumsatzes von Patient*innen mit Leberzirrhose mit/ohne hepatozellulären Karzinom und Vergleich mit Energiequotient-Formeln aus der klinischen Praxis
Eine monozentrische, prospektive Beobachtungstudie
(Pilotstudie)

eingereicht von
Lisa Maria Reiss, BSc

zur Erlangung des akademischen Grades
**Master of Science in Angewandter Ernährungsmedizin
(MSc)**

an der
Medizinischen Universität Graz
in Kooperation mit der
FH JOANNEUM Gesellschaft mbH

ausgeführt im Rahmen des Universitätslehrgangs
Angewandte Ernährungsmedizin

unter der Anleitung von
**Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr.med.univ.
Vanessa Stadlbauer-Köllner, MBA
Dr.rer.nat. Julia Traub, BSc MSc**

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.

Lisa Maria Reiss

Danksagungen

Ich möchte mich in den folgenden Zeilen bei allen Menschen bedanken, die mich bei der Erstellung dieser Masterarbeit unterstützt haben.

Beginnen möchte ich mit Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr.med.univ. Vanessa Stadlbauer-Köllner, MBA und Dr.rer.nat. Julia Traub, BSc MSc. Ich danke euch für die tolle und kompetente Betreuung dieser Masterarbeit. Danke vor allem für eure raschen Rückmeldungen und eure Verlässlichkeit.

Ein weiterer Dank gilt meinen Kolleginnen und meinem Kollegen des Ernährungsmedizinischen Dienstes des LKH-Univ. Klinikum Graz. Ohne eure Unterstützung wäre es mir nicht möglich gewesen, den Masterlehrgang zu absolvieren und diese Masterarbeit zu verfassen.

Ein großes Danke möchte ich dem Pflegepersonal der Bettenstation der Gastroenterologie und Hepatologie des LKH-Univ. Klinikum Graz und Studienmitarbeiterinnen der Sarkopeniestudie aussprechen. Insbesondere Sabrina, Nicole und Katharina möchte ich für Ihre große Unterstützung danken.

Ganz besonders danken möchte ich meiner Familie und meinen Freunden. Danke Tini und Kathi, dass ihr mich auf diesen Weg begleitet und motiviert habt. Mama und Papa – danke, dass ihr mir das ermöglicht habt und immer für mich da seid. Danke Marianne und Hans, dass ihr uns in unserem Lebensprojekt Haus so unterstützt habt, damit ich parallel diesen Masterlehrgang absolvieren konnte. Der meiste Dank gilt jedoch dir Roman. Du warst bei jedem Auf und Ab direkt an meiner Seite. Ohne deinen Rückhalt und Unterstützung in den letzten 1,5 turbulenten Jahren, wäre es mir nie möglich gewesen, diesen Masterlehrgang zu besuchen und diese Masterarbeit abzuschließen. Ich danke dir von ganzem Herzen.

Abstract (Deutsch)

Hintergrund: Mangelernährung spielt bei Leberzirrhosepatient*innen eine besonders wichtige Rolle hinsichtlich Entwicklung von Komplikationen und Outcome. Umso wichtiger sind hier eine ernährungsmedizinische Betreuung und Anpassung der Energiezufuhr an den individuellen Energiebedarf. Die Studienlage zu den Auswirkungen einer Leberzirrhose auf den Energiebedarf ist kontrovers. Außerdem ist es nicht eindeutig, welchen Einfluss ein hepatozelluläres Karzinom (HCC) und der Kompensationsstaus der Leberfunktion auf den Energiebedarf hat. Der Goldstandard für die Energiebedarfsmessung ist die Indirekte Kalorimetrie (IC). Als zeitsparende Variante werden in der klinischen Praxis Energiequotient(EQ)-Formeln verwendet, dessen Genauigkeit jedoch begrenzt ist.

Methode: In dieser monozentrischen, prospektiven Beobachtungsstudie wurden 18 Leberzirrhosepatient*innen mit und ohne HCC eingeschlossen. Es wurde der Energiebedarf mittels IC gemessen und mittels EQ-Formeln berechnet. Ziel dieser Studie war der Vergleich zwischen der Berechnungsmethode aus der Praxis mit der IC. Außerdem sollte eruiert werden, welchen Einfluss die Faktoren HCC und Kompensationsstatus auf den Energiebedarf haben.

Ergebnisse: Die EQ-Formeln für Leberzirrhosepatient*innen ohne HCC (30 und 35 Kalorien/Kilogramm) liegen zu 90% im akzeptablen Bereich des Bland-Altman-Plots und unter- sowie überschätzen den Energiebedarf mittels IC mit durchschnittlich 176 und 178,1 Kalorien. Die EQ-Formeln für Leberzirrhosepatient*innen mit HCC (25 und 30 Kalorien/Kilogramm) lagen im Toleranzbereich des Bland-Altman-Plots und führten zu einer mittleren Unter- sowie Überschätzung von 362,6 und 25,75 Kalorien. Aufgrund der kleinen Kohorte und dadurch bedingten ungünstigen Verteilung der klinischen Variablen innerhalb der Studienpopulation konnten geplante statistische Test nicht durchgeführt und keine Erkenntnisse gewonnen werden, welcher Faktor (HCC und Dekompensationsstatus) den Energiebedarf beeinflusst hat.

Schlussfolgerungen: Es können keine eindeutigen Aussagen getätigt werden, ob und wie sich Schweregrad der Leberzirrhose und HCC auf den Energiebedarf von Leberzirrhosepatient*innen auswirkt. Um eine adäquate Energieversorgung zu

gewährleisten, ist hier die Messung durch IC empfohlen. Jedoch erweisen sich EQ-Formeln, vor allem 30 – 35 Kalorien/Kilogramm für Leberzirrhosepatient*innen ohne und 30 Kalorien/Kilogramm mit HCC als geeignet, vor allem, wenn keine IC verfügbar ist. Aufgrund der Über- und Unterschätzung bei den Formeln für Leberzirrhosepatient*innen ohne HCC, kann sich die Verwendung einer Range als vorteilhaft erweisen. Weitere Studien mit einer besseren Verteilung innerhalb der Gruppenfaktoren und mit höherer Fallzahl sind erforderlich.

Abstract (Englisch)

Background: Malnutrition plays an important role in the development of complications and outcome in patients with cirrhosis. Therefore, nutritional care and adaptation of energy intake to individual energy needs are the more important. Studies on the effects of cirrhosis on energy requirements are controversial. In addition, it's not clear what impact hepatocellular carcinoma (HCC) and compensation status of liver function have on energy requirements. The gold standard for energy requirement measurement is indirect calorimetry (IC). As a time-saving alternative, energy quotient(EQ)-formulas are used in clinical practice, but its accuracy is limited.

Methods: Eighteen cirrhosis patients with and without HCC were included in this monocentric, prospective observational study. Energy requirements were measured by IC and calculated using EQ-formulas. The aim of this study was to compare the calculation method used in practice with IC. In addition, the influence of HCC and compensation status on energy requirements should be determined.

Results: The EQ-formulas for cirrhosis patients without HCC (30 and 35 calories/kilogram) are 90% within the acceptable range of the Bland-Altman-plot and underestimate or overestimate energy requirements by IC, averaging 176 and 178.1 calories. The EQ-formulas for cirrhosis patients with HCC (25 and 30 calories/kilogram) were within the tolerance range of the Bland-Altman-plot and resulted in a mean underestimation and overestimation of 362.6 and 25.75 calories. Due to small sample size and therefore uneven distribution of clinical variables within the study population, planned statistical tests couldn't be performed and no findings could be obtained as to which factor (HCC and decompensation status) influenced energy requirements.

Conclusions: No definite conclusions can be drawn as to whether and how severity of liver disease and HCC affect the energy requirements of cirrhosis patients. To ensure adequate energy supply, measurement by IC is recommended. However, EQ-formulas, especially 30 - 35 calories/kilogram for cirrhosis patients without and 30 calories/kilogram with HCC prove to be appropriate, especially when IC isn't available. Due to overestimation and underestimation in the formulas for cirrhosis

patients without HCC, the use of a range may prove beneficial. Further studies with a better distribution within group factors and with higher case numbers are needed.

Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung	2
Danksagungen	3
Abstract (Deutsch).....	4
Abstract (Englisch)	6
Abkürzungsverzeichnis.....	10
Abbildungsverzeichnis.....	12
Tabellenverzeichnis.....	13
1. Einleitung.....	14
2. Wissenschaftlicher Hintergrund	16
2.1 Energieumsatz	16
2.1.1 Messung des Energieumsatzes	18
2.2 Krankheitsbild der Leberzirrhose	20
2.3 Krankheitsbild des HCC.....	23
2.4 Energieumsatz bei Abnahme der Leberfunktion	24
2.4.1 Energieumsatz bei Leberzirrhose.....	25
2.4.2 Energieumsatz bei HCC.....	26
2.5 Prädiktive Formeln zur Berechnung des Energieumsatzes aus der klinischen Praxis	27
2.5.1 Status Quo – Übereinstimmung von prädiktiven Formeln und Indirekte Kalorimetrie	28
2.6 Energiequotient-Formeln in der Hepatologie	30
2.6.1 Energiequotient-Formeln bei Leberzirrhose	30
2.6.2 Energiequotient-Formeln bei HCC	31
2.7 Status Quo – Indirekte Kalorimetrie.....	32
3. Material und Methoden	33
3.1 Studienziel	33
3.2 Studiendesign	34
3.3 Zeit- und Auswertungsplan	34
3.4 Studienteilnehmer*innen	34
3.4.1 Einschlusskriterien.....	35
3.4.2 Ausschlusskriterien.....	35
3.4.3 Patient*inneninformation und Einwilligungserklärung.....	35

3.4.4	Studienvisite im Rahmen der Sarkopeniestudie (FWF KLI 741)	35
3.5	Forschungsfragen und Statistik	36
3.5.1	Forschungsfragen und Zielgrößen	36
3.5.2	Statistische Auswertung	41
3.5.3	Stichprobenberechnung	41
3.6	Indirekte Kalorimetrie.....	42
3.7	Berechnungsformeln.....	43
3.8	Interessenskonflikte	44
4.	Ergebnisse – Resultate.....	45
4.1	Studienpopulation	45
4.2	REE_{IC} und Einfluss von HCC und Kompensationsstatus	50
4.3	Unterschied zwischen TEE_{IC} und TEE_{EQ} und Einfluss von Kompensationsstatus	53
5.	Diskussion.....	60
5.1	REE_{IC} und Einfluss von HCC und Kompensationsstatus	60
5.2	Unterschied zwischen TEE_{IC} und TEE_{EQ} und Einfluss von Kompensationsstatus	62
5.3	Limitationen und Stärken.....	66
6.	Conclusio.....	67
7.	Literaturverzeichnis	69
8.	Anhang	79

Abkürzungsverzeichnis

AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases
ABW	Adjusted body weight
ANOVA	2-faktorielle Varianzanalyse
ASH	Alkoholische Steatohepatitis
BCLC-Klassifikation	Barcelona Clinic Liver Cancer Classification
BMI	Body mass index
bzw.	beziehungsweise
cal	Kalorie
CO ₂	Kohlendioxid
CT	Computertomographie
d	Tag
d.h.	Das heißt
DGEM	Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin e. V.
EASL	European Association for the Study of the Liver
EQ-Formeln	Energiequotien-Formeln
ESPEN	European Society for Clinical Nutrition and Metabolism
etc.	et cetera
FAO	Formeln der Ernährungs- und Landwirtschaftsorganisation
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis-C-Virus
HE	Hepatische Enzephalopathie
IC	Indirekte Kalorimetrie
ICALIC	The International Multicentric Study Group for Indirect Calorimetry
ICU	Intensive care unit
IOM	Institute of Medicine
ISHEN	International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism Consensus
J	Joule
kcal	Kilokalorien
KG	Körpergewicht
kg	Kilogramm
LEKuP	Leitfaden Ernährungstherapie in Klinik und Praxis
LTX	Lebertransplantation
m ²	Quadratmeter

MRT	Magnetresonanztomographie
NASH	Nichtalkoholische Steatohepatitis
NU	Stickstoffausscheidung im Urin
O ₂	Sauerstoff
PAL	Physical activity level
REE	Resting energy expenditure – in dieser Masterarbeit „Grundumsatz“
RQ	Respiratorische Quotient
SEOM	Sociedad Española de Oncología Médica
TEE	Total energy expenditure
TNM-Klassifikation	Tumor, Nodes und Metastasen-Klassifikation
v.a.	vor allem
VCO ₂	Kohlendioxidabgabe
VO ₂	Sauerstoffaufnahme
WHO	Weltgesundheitsorganisation
z.B.	Zum Beispiel
² H	Deuterium

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Zusammensetzung des Energiebedarfs bei gesunden und kranken Menschen	16
Abbildung 2: Energiebereitstellung Indirekte Kalorimetrie vs. Direkte Kalorimetrie (angelehnt an Oshima et. al (31)).....	19
Abbildung 3: Energiebereitstellung und Respiratorische Quotient (RQ).....	20
Abbildung 4: Ursachen der Leberzirrhose (angelehnt an Kreymann, (29))	21
Abbildung 5: Schematischer Aufbau eines indirekten Kalorimeters mit Canoby-Haube	42
Abbildung 6: Flow Chart zur Rekrutierung der Studienpopulation	46
Abbildung 7: Verteilung der Ätiologien der Leberzirrhose zwischen Patient*innen mit und ohne HCC	48
Abbildung 8: Vergleich von REE_{IC} in kcal/d und in kg/KG/d	51
Abbildung 9: Vergleich der durchschnittlichen REE_{IC} je nach Ätiologie.....	52
Abbildung 10: Bland-Altman-Plot: TEE_{IC} vs. TEE_{EQ30} bei Zirrhosepatient*innen ohne HCC	54
Abbildung 11: Bland-Altman-Plot: TEE_{IC} vs. TEE_{EQ35} bei Zirrhosepatient*innen ohne HCC	55
Abbildung 12: Bland-Altman-Plot: TEE_{IC} vs. TEE_{EQ25} bei Zirrhosepatient*innen mit HCC.....	56
Abbildung 13: Altman-Plot: TEE_{IC} vs. TEE_{EQ30} bei Zirrhosepatient*innen mit HCC	56
Abbildung 14: Prozentuelle Übereinstimmung zwischen TEE_{IC} und TEE_{EQ}	58

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: PAL-Werte je nach körperlicher Aktivität (29,30)	17
Tabelle 2: Studienübersicht zur Übereinstimmung von prädiktiven Formeln und IC bei Leberzirrhose (Tabelle ohne Gewähr auf Vollständigkeit)	29
Tabelle 3: Studienübersicht zur Übereinstimmung von prädiktiven Formeln und IC bei onkologischen Patient*innen (Tabelle ohne Gewähr auf Vollständigkeit).....	30
Tabelle 4: Zusammenfassung der EQ-Formeln bei Leberzirrhose	31
Tabelle 5: Zusammenfassung der EQ-Formeln bei onkologischen Erkrankungen	31
Tabelle 6: Charakteristika der Studienpopulation	47
Tabelle 7: Übersicht der anthropometrischen Daten.....	48
Tabelle 8: REE _{IC} von Leberzirrhosepatient*innen mit und ohne HCC	50
Tabelle 9: Kreuztabelle der Faktoren Erkrankung vs. Kompensationsstatus	51
Tabelle 10: Auflistung TEE _{IC} und berechnete TEE _{EQ}	53
Tabelle 11: Übersicht \bar{x} TEE _{IC} , \bar{x} Gewicht und daraus berechneter \bar{x} EQ _{TEE IC}	55
Tabelle 12: Übersicht zwischen TEE _{IC} und den TEE _{EQ} mit prozentueller Übereinstimmung	57
Tabelle 13: Zusammenfassung t-Test der mittleren Differenzen (REE _{IC} vs. REE _{EQ})	59

1. Einleitung

Es ist allgemein bekannt, dass eine unzureichende Energiezufuhr zu einer Mangelernährung führen kann. Um eine Mangelernährung vorzubeugen bzw. den Ernährungszustand zu verbessern, muss die Energiezufuhr an den individuellen Energiebedarf angepasst werden (1). Eine Erkrankung, bei der Mangelernährung eine besonders wichtige Rolle hinsichtlich Entwicklung von Komplikationen und Outcome spielt, ist die Leberzirrhose. Umso wichtiger ist hier eine ernährungsmedizinische Betreuung. Laut einer retrospektiven Studie führen vor allem Ernährungsinterventionen durch ein multidisziplinäres Team zu einer Verbesserung der Überlebensrate und Lebensqualität von Patient*innen mit Leberzirrhose (2).

Für eine individuelle ernährungsmedizinische Betreuung sind Informationen über die Auswirkungen einer Leberzirrhose auf den Energieumsatz notwendig, um dies in der Energiebedarfsberechnung zu berücksichtigen. Die Studienlage dahingehend ist jedoch nicht einheitlich. Zum einen wird beschrieben, dass Patient*innen mit kompensierter Leberzirrhose keinen höheren Energiebedarf als Gesunde haben (3–8). Zugleich gibt es laut Studien eine Prävalenz von 5 – 34% von Patient*innen mit Leberzirrhose, die einen gesteigerten Energiebedarf aufweisen (9–14). Darüber hinaus ist es nicht klar, welchen Einfluss ein zusätzliches hepatozelluläres Karzinom (HCC), welches zu 80% auf Boden einer Leberzirrhose entsteht (15), auf den Energiebedarf hat. Auch in Bezug auf onkologische Erkrankungen und Auswirkungen auf den Energieumsatz ist die Studienlage kontrovers. Einige Studien beschreiben einen gesteigerten Energiebedarf, sprich Hypermetabolismus (16–20); manche keine Veränderung (21–23) bis hin zur Abnahme des Energiebedarfs (24).

In der klinischen Praxis werden krankheitsspezifische „Faustregeln“, sogenannte Energiequotient (EQ)-Formeln verwendet, die von Guidelines der European Association for the Study of the Liver (EASL) und der European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) empfohlen werden. Die ESPEN unterscheidet in ihren EQ-Formeln zwischen Patient*innen mit Leberzirrhose (30 – 35 kcal/kg Körpergewicht (KG) (1)) und onkologischen Patient*innen (25 – 30 kcal/kg KG) (25)). Zudem gibt es mit Ausnahme der hepatischen Enzephalopathie (HE) keinen Unterschied in der Energiebedarfsberechnung hinsichtlich des Kompensationsstatus von Patient*innen mit Leberzirrhose mit oder ohne HCC.

ESPEN gibt jedoch an, dass Patient*innen mit Leberzirrhose mit z.B. akuten Komplikationen, refraktärem Aszites oder Mangelernährung (1) aber auch onkologische Patient*innen einen erhöhten Energiebedarf aufweisen (25,26).

Trotz der Praktikabilität der EQ-Formeln in der klinischen Praxis ist die Genauigkeit dieser „Faustregeln“ fraglich. Laut einer Studie weisen prädiktive Gleichungen zur Berechnung des Ruheenergieumsatzes (REE) bei Patient*innen mit Leberzirrhose nur eine begrenzte Genauigkeit auf. Der Energiebedarf wird in den meisten Fällen unterschätzt und ist mit großen Abweichungen bei den individuellen Vergleichsdaten verbunden (27). Aber auch die EPSEN beschreibt erhebliche Abweichungen des berechneten Energiebedarfs durch Formeln (18% niedriger bis 35% höher). Somit empfiehlt ESPEN die Messung des REE durch den Goldstandard der Indirekten Kalorimetrie (IC) für Patient*innen mit Leberzirrhose (1). Auch für onkologische Patient*innen wird die Messung durch IC empfohlen (25), um eine Mangelernährung vorzubeugen und dadurch die Lebensqualität zu verbessern sowie die Krankenhausaufenthaltsdauer, Behandlungskosten und Mortalität zu verringern (28).

Ziel dieser Masterarbeit ist es, Erkenntnisse für die Energiebedarfsberechnung von Patient*innen mit Leberzirrhose mit und ohne HCC, sowie je nach Kompensationsstatus, zu gewinnen. Darüber hinaus sollen krankheitsspezifische EQ-Formeln aus der klinischen Praxis mit dem Goldstandard verglichen werden, um hier Wissen über die Genauigkeit dieser Berechnungsmöglichkeit zu erhalten. Zudem soll eruiert werden, welche EQ-Formeln für welches Krankheitsbild gewählt werden können. Die Fragestellungen dieser Masterarbeit sind für Diätologen*Diätologinnen und Mediziner*innen von großer Bedeutung, um eine adäquate ernährungsmedizinische Betreuung zu gewährleisten. Der Erkenntnisgewinn soll als Entscheidungshilfe dienen, welche Empfehlungen herangezogen werden sollen bzw. ob diese praxistauglich sind.

2. Wissenschaftlicher Hintergrund

2.1 Energieumsatz

Der tägliche Energiebedarf (= Gesamtenergieumsatz; oder im Englischen „total energy expenditure (TEE)“) besteht aus unterschiedlichen Komponenten: dem *Grundumsatz*, der physikalischen Aktivität, der *nahrungsinduzierten Thermogenese* und einem möglichen *stressinduzierten Energieumsatz*.

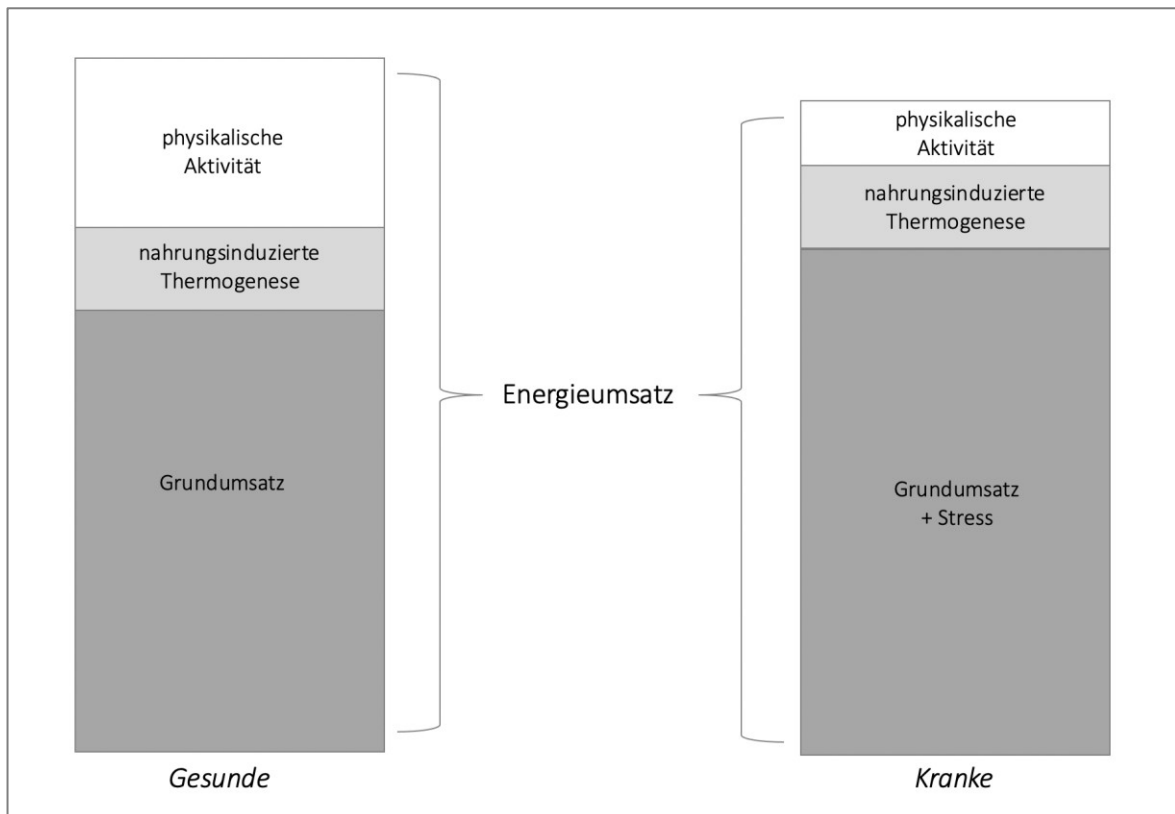


Abbildung 1: Zusammensetzung des Energiebedarfs bei gesunden und kranken Menschen

Der *Grundumsatz* entspricht der Energie, die für die Aufrechterhaltung der normalen Körperzusammensetzung und -funktionen erforderlich ist. Dazu zählen mechanische Arbeit wie Herz- und Atemmuskulatur, Darmmotilität und Muskelgrundtonus, sowie Funktionen der permanenten Zellerneuerung, Transportprozesse über die Zellmembranen und Aufrechterhaltung der Membranpotentiale. Für die Messung des *Grundumsatzes* gibt es standardisierte Bedingungen (29):

- Messung am Morgen nach ausreichender Nachtruhe
- zeitlicher Abstand von mehr als 12 Stunden nach letzter Nahrungsaufnahme
- liegende Position, ohne körperliche Bewegung aber Wachheit
- Raumtemperatur von 23-25 °C bei leichter Bekleidung
- frei von Schmerzen oder psychischen Belastungen

Der REE wird unter weniger standardisierten Bedingungen gemessen – jedoch immer ohne körperliche Bewegung und nach längerer Nahrungskarenz. Nähere Informationen zu den Bedingungen zur Messung des REE sind im Methodenteil beschrieben (Kapitel 3.6). Für den Grundumsatz wurde in der englischsprachigen Terminologie der „basal metabolism“ durch den „resting energy expenditure (REE)“ ersetzt, da der Grundumsatz nicht der niedrigste bzw. basale Energieumsatz ist, welcher vorwiegend im Schlaf gemessen wird (29). In der vorliegenden Masterarbeit wird resting energy expenditure (REE) für den *Grundumsatz* verwendet.

Die *physikalische Aktivität*, oder auch PAL (physical activity level)-Wert, bezeichnet jene Energiemenge, die für körperliche Bewegung und mechanische Arbeit erforderlich ist. Sie entspricht einem Steigerungsfaktor, bezogen auf den REE, von 1,7 bei leichter und 2,7 bei mittelschwerer Arbeit. Bei Schwerstarbeit kommt es zu deutlich höheren Werten (29). In der Tabelle 1 sind die Abstufungen der PAL-Werte, je nach Umfang der körperlichen Bewegung, ersichtlich.

Tabelle 1: PAL-Werte je nach körperlicher Aktivität (29,30)

PAL-Wert	Tätigkeit	Mobilität/Beruf
1,2 – 1,3	ausschließlich sitzende oder liegende Tätigkeit	gebrechliche, immobile, bettlägerige Menschen
1,4 – 1,5	ausschließlich sitzende Tätigkeit mit wenig oder keiner anstrengenden Freizeitaktivität	Büroangestellte*r, Feinmechaniker*in
1,6 – 1,7	sitzende Tätigkeit, zeitweilig auch zusätzlicher Energieaufwand für gehende und stehende Tätigkeiten, wenig oder keine anstrengende Freizeitaktivität	Laborant*in, Student*in, Fließbandarbeiter*in
1,8 – 1,9	überwiegend gehende und stehende Arbeit	Verkäufer*in, Kellner*in, Mechaniker*in, Handwerker*in
2,0 – 2,7	körperlich anstrengende berufliche Arbeit oder sehr aktive Freizeitaktivität	Bauarbeiter*in, Landwirt*in, Waldarbeiter*in, Bergarbeiter*in, Leistungssportler*in

Die *nahrungsinduzierte Thermogenese* umfasst die Energie, die zur Verdauung, Resorption, zum Transport und zur Metabolisierung der zugeführten Nahrungssubstrate notwendig ist (29).

Der Energieverbrauch, verursacht durch *extern oder intern induzierten Stress* oder die Thermoregulation, tritt nur in besonderen Bedingungen, wie z.B. bei Krankheiten auf. In der Literatur gibt es bisher nur wenige Daten, in welchem Ausmaß eine Stresssituation den Energieverbrauch beeinflusst und welche Faktoren hierfür verwendet werden sollen (29). In Abbildung 1 ist die mögliche Zusammensetzung des Energiebedarfs bei gesunden und kranken Menschen ersichtlich.

2.1.1 Messung des Energieumsatzes

Laut dem Internationalen System der Maßeinheiten ist Joule (J) die Einheit des Energieumsatzes. Im deutschen Sprachgebrauch wird vorwiegend die Kalorie (cal) bzw. Kilokalorie (kcal) als Einheit verwendet. In dieser Masterarbeit wird die gebräuchlichere Einheit des Energieumsatzes, die kcal verwendet. Es gibt drei Methoden zur Messung des Energieumsatzes: mittels direkter und indirekter Kalorimetrie sowie doppelt stabil markiertem Wasser (29).

2.1.1.1 Direkte Kalorimetrie

Bei dieser Methode wird abgegebene Wärme über elektrische Temperatursonden gemessen. Für Untersuchungen erfolgt die Messung in direkten Raumkalorimetern während unterschiedlichster Aktivitäten wie z.B. Fahrradfahren und Schlafen. Das Verfahren ist nicht invasiv, ist jedoch aufgrund der Größe und der hohen Anschaffungskosten nur an spezialisierten Forschungseinrichtungen verfügbar (29).

2.1.1.2 Indirekte Kalorimetrie

Wie in Abbildung 2 ersichtlich, wird im Gegensatz zur direkten Kalorimetrie nicht die abgegebene Wärmemenge, sondern die Menge an Sauerstoff, die verbraucht wird, gemessen. Sie gilt als Goldstandard für die Messung des Energieverbrauchs (31). Die Messmethode ist aufgrund mangelnder Ausrüstung und qualifizierten Bediener*innen sowie dem relativ hohen Kostenaufwand nicht weit verbreitet (32). Sie ermöglicht durch die Messung der Sauerstoffaufnahme ($\dot{V}O_2$) und Kohlendioxidabgabe ($\dot{V}CO_2$) eine quantitative Bestimmung des aktuellen Energieumsatzes. Der Körper verfügt über kein Sauerstoffreservoir und kann kein Kohlendioxid akkumulieren. Daher entspricht der Sauerstoff (O_2), welcher bei der Oxidation verbraucht wird, dem über die Atemluft aufgenommenen O_2 und das über die Atmung abgegebene Kohlendioxid (CO_2) dem metabolisch produzierten CO_2 .

Das Hauptprinzip moderner indirekter Kalorimeter besteht darin, dass der*die Patient*in unter einer Haube atmet, aus welcher die gesamte Expirationsluft abgesaugt und analysiert wird. Aufgrund der in der Methodik verlangten Genauigkeit bei der Bestimmung der O₂- und CO₂-Konzentration von ± 0,1% stößt die IC auch heute noch – zumindest bei der O₂-Konzentration – an die Grenzen der Messtechnologie (31).

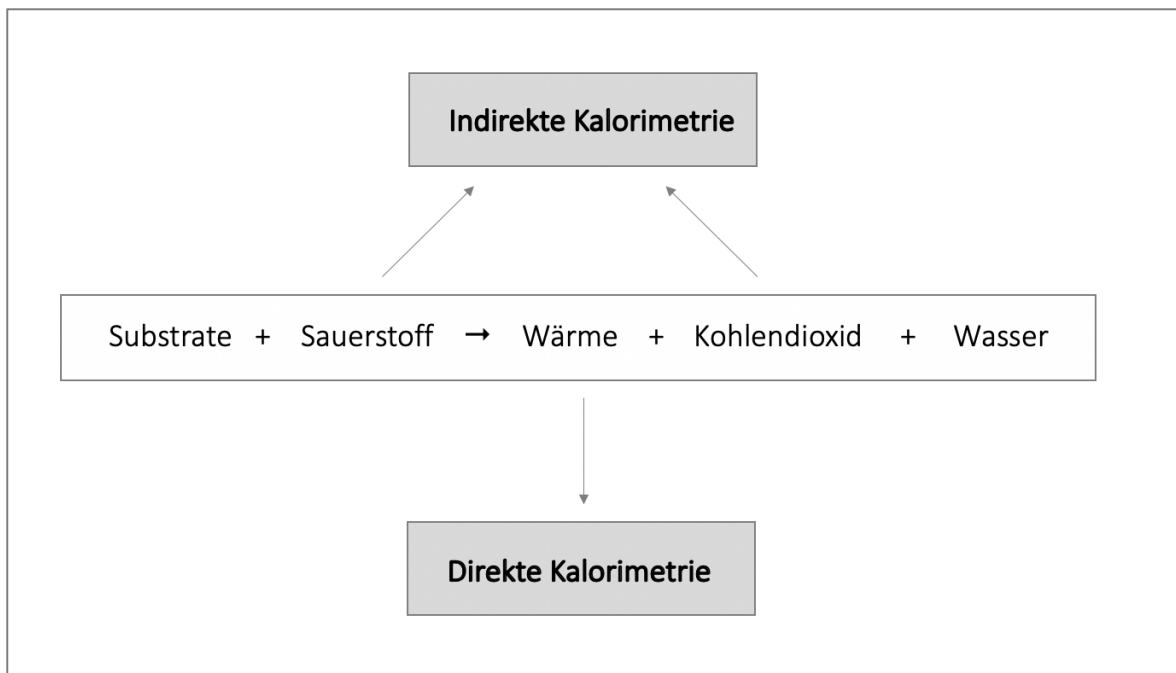


Abbildung 2: Energiebereitstellung Indirekte Kalorimetrie vs. Direkte Kalorimetrie (angelehnt an Oshima et. al (31))

F\u00fcr die Berechnung des REE aus VCO₂ und VO₂ gilt die Formel von Weir als eine der am h\u00e4ufigsten benutzten Formeln (31):

$$\text{EU (cal/min)} = 3,942 \text{ VO}_2 \text{ (ml/min)} + 1,106 \text{ VCO}_2 \text{ (ml/min)} - 2,17 \text{ Nu (mg/min)}$$

Nu: Stickstoffausscheidung im Urin

Das Verh\u00e4ltnis zwischen VCO₂ und VO₂, unter Abh\u00e4ngigkeit von der Art der oxidierten Substanzen, wird als respiratorischer Quotient (RQ) bezeichnet. Dieser liegt bei der ausschlie\u00dflichen Verwertung von Kohlenhydraten bei 1,0, bei reiner Lipidverbrennung bei 0,7 und bei der Verwertung von Proteinen bei 0,8. In einer \u00fcblichen Mischkost liegt der RQ im Bereich von 0,83 - 0,85, was eine nahezu gleiche Verwendung von Lipiden und Kohlenhydraten als Substrat bedeutet (29,33–35). Welche Makron\u00e4hrstoff als Substrat f\u00fcr die Energiebereitstellung verwendet werden, ist in Abbildung 3 ersichtlich.

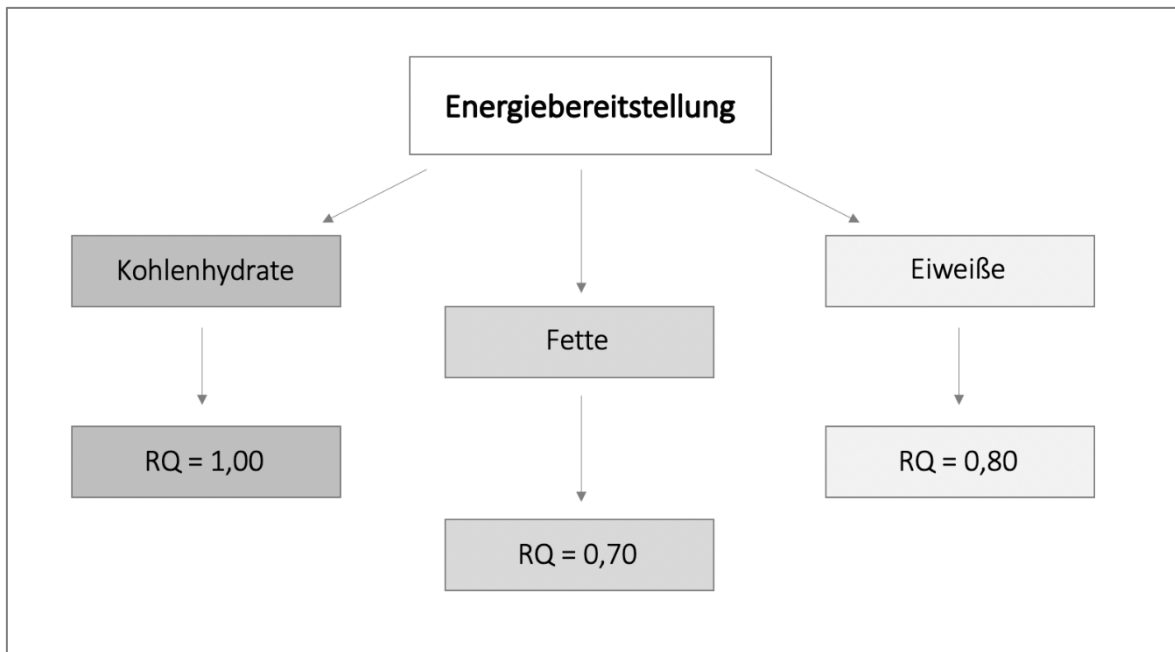


Abbildung 3: Energiebereitstellung und Respiratorische Quotient (RQ)

Bei der IC wird der Energieumsatz schwerpunktmäßig über einen kürzeren Zeitpunkt (ca. 20 – 30 Minuten) bestimmt und dann auf 24 Stunden hochgerechnet (29).

2.1.1.3 Doppelt stabil markiertes Wasser

Bei diesem Verfahren wird über oralem Weg Wasser verabreicht, das durch Deuterium (^2H) und stabile Isotop ^{18}O markiert ist. Nachdem sich dieses Wasser mit dem Gesamtkörperwasser vermischt hat, wird das ^2H völlig über den Urin ausgeschieden. Das ^{18}O hingegen wird nicht nur über den Urin, sondern auch in CO_2 eingebaut über Lunge ausgeschieden. In einer Urinprobe werden beide Konzentrationen gemessen. Die Differenz entspricht der Menge an ^{18}O , die mit der Atmung abgegeben wurde. Diese Menge steht proportional zur gesamten Produktion an CO_2 . Aus diesem Wert kann mithilfe vom geschätzten RQ aus der Nahrung der Energieumsatz berechnet werden (29).

2.2 Krankheitsbild der Leberzirrhose

Laut dem Hepahealth-Bericht aus dem Jahre 2018 liegt die Prävalenz von chronischer Lebererkrankung und -zirrhose in Europa zwischen 500 und 1.100 Fällen pro 100.000 Einwohner*innen (36). Weltweit sterben jährlich 1,3 Millionen Menschen an den Komplikationen einer Leberzirrhose. Somit steht die Leberzirrhose global gesehen an 14. Stelle der häufigsten Todesursachen. In

Zentraleuropa ist sie die vierthäufigste Todesursache (37–40). Daten aus den USA zeigen einen Anstieg der durch Zirrhose bedingten Sterblichkeit um 65% zwischen 1999 und 2016 (41).

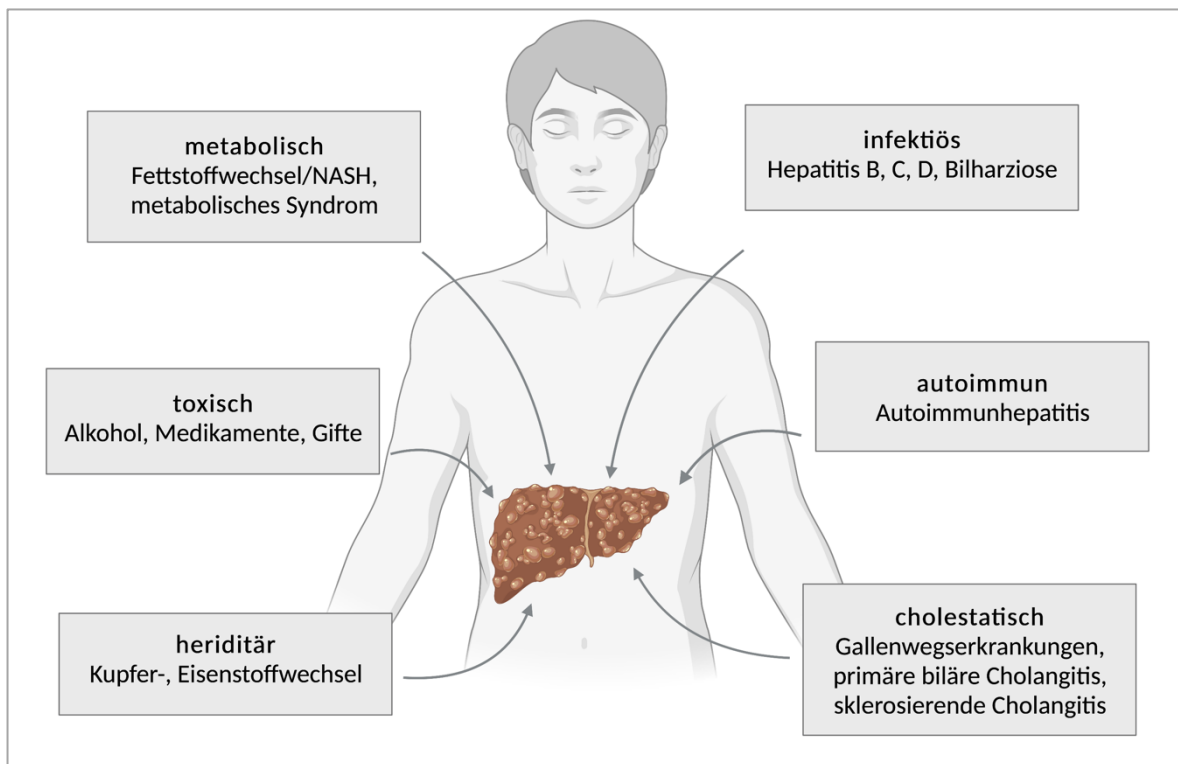


Abbildung 4: Ursachen der Leberzirrhose (angelehnt an Kreymann, (29))

Eine Leberzirrhose ist eine diffuse chronische Lebererkrankung. Es kommt zum Verlust der physiologischen Leberarchitektur und zur Ausbildung bindegewebiger Septen und einer daraus resultierenden portalvenösen Widerstandserhöhung. Die Einschränkung der Leberfunktion, das Ausmaß der portalen Hypertension und das mögliche Auftreten eines HCC sind für die klinischen Symptome und für die Prognose entscheidend. Die Ätiologie der Leberzirrhose ist unterschiedlich. Nennenswert sind hier die alkoholische (ASH) und nichtalkoholische Steatohepatitis (NASH), chronische Virushepatitiden, Autoimmunerkrankungen und erbliche Stoffwechselerkrankungen (42). Die Ursachen für eine chronische Lebererkrankung sind in Abbildung 4 ersichtlich.

In der Klinik einer kompensierten Leberzirrhose, d.h. mit Aufrechterhaltung der Leberfunktion, sind anfänglich Symptome wie Müdigkeit, Übelkeit, Obstipation, Meteorismus, Flatulenz, Fettintoleranz, Druck unter dem rechten Rippenbogen und Ikterus möglich. Mit der zunehmenden narbig-bindegewebiger hepatischen Umwandlung kommt es zur Einengung der Pfortaderstrombahn, einer Druckerhöhung im Pfortaderkreislauf und dadurch Ausbildung von

Ösophagusvarizen. Zu den Komplikationen und somit Zeichen einer dekompensierten Leberzirrhose gehören (42,43):

- Aszites
- Eiweißmangelernährung und Sarkopenie
- Bakterielle Infektionen
- Leberfunktionsstörungen (z.B. hämorrhagische Diathese durch Prothrombinkomplexmangel, Hypoalbuminämie, Cholestase)
- Gastrointestinale Blutung (insbesondere Ösophagusvarizenblutung und Blutung aus Fundusvarizen)
- Hepatische Enzephalopathie
- Hepatorenales Syndrom
- HCC

Die Definitionen zu den Dekompensationszeichen in der Literatur sind unterschiedlich. Das HCC findet sich in der Literatur teilweise als Dekompensationszeichen, wobei ein HCC eher als Folge einer Leberzirrhose zu sehen ist. Die Inzidenz wird im folgenden Kapitel (2.3) beschrieben.

Die Einschränkung der Leberfunktion kann mittels der Child-Pugh-Klassifikation in 3 Grade eingeteilt werden. Dabei werden die Kriterien Albumin und Bilirubin im Serum, die Prothrombinzeit sowie das Ausmaß von Aszites und hepatischer Enzephalopathie bewertet (44). Die Einschätzung des Schweregrades der Lebererkrankung und der Prognose kann auch durch den MELD-Score erfolgen (45). Er ist ein Punktwert aus Kreatinin, Bilirubin und Prothrombinzeit (als international normalized ratio INR angegeben) zur Abschätzung der 90-Tage-Sterblichkeit bei schweren Lebererkrankungen und wird genutzt, um die Dringlichkeit einer Lebertransplantation (LTX) festzulegen. Patient*innen mit einem hohen MELD-Score werden bei der Organvergabe bevorzugt (46).

Die Prävalenz von Sarkopenie bei Leberzirrhosepatient*innen liegt zwischen 30 und 70% (47) und ist signifikant höher mit dem Schweregrad der Leberzirrhose (48,49). Die Prävalenz von Mangelernährung bei Patient*innen mit Leberzirrhose wird in der Literatur sehr unterschiedlich angegeben und liegt zwischen 5 und 92%. Dies ist sowohl auf eine Wissenslücke als auch auf Schwierigkeiten bei der Diagnose von Mangelernährung oder auf beides zurückzuführen (50). Daten einer, zwischen 1988 und 1989, durchgeführten italienischen Studie zeigen, dass Patient*innen mit einer

dekompensierten Leberzirrhose häufiger an einer Mangelernährung leiden, als mit kompensierter (51). Zur Erkennung eines Risikos oder Bestehens einer Mangelernährung gibt es unterschiedliche Mangelernährungsscreening-Tools. Für Patient*innen mit einer Lebererkrankung gilt das Royal Free Hospital-Nutritional Prioritizing Tool als Goldstandard, da hier unter anderem Aszites und Ödeme berücksichtigt werden (52).

2.3 Krankheitsbild des HCC

Das HCC ist ein maligner Tumor der Hepatozyten, des Funktionsgewebes der Leber. Das Wachstum des HCC kann solitär, multizentrisch oder diffus infiltrierend sein und ist darüber hinaus eine frühzeitige intra- und extrahepatische Metastasierung möglich. Die Prognose ist vom Stadium bei Diagnose, histologischem Typ und von der Schwere der Komorbidität abhängig. Zu den Risikofaktoren für die Entwicklung eines HCC gehören Leberzirrhose jeder Ätiologie, chronische Hepatitisinfektionen, NASH auch ohne Leberzirrhose sowie Hepatotoxine wie z.B. Aflatoxin (53). Die meisten Fälle des HCC sind mit einer Leberzirrhose assoziiert, die auf eine chronische Infektion mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV) oder dem Hepatitis-C-Virus (HCV) zurückzuführen ist (54). Circa 80% aller HCC entstehen auf Boden einer Leberzirrhose, was die Verbindung zwischen Leberzirrhose mit einem HCC widerspiegelt (15).

In der Klinik des HCC gibt es keine spezifischen Beschwerden in früheren Stadien. Unspezifische Beschwerden wie Oberbauchbeschwerden, Gewichtsverlust, Inappetenz und Ikterus sind in fortgeschrittenen Stadien möglich. Eine Dekompensation der Leberfunktion kann bei zuvor bestehender Leberzirrhose als einzig fassbares Symptom auftreten (53,55).

Die Einteilung des HCC erfolgt nach und BCLC-Klassifikation (Barcelona Clinic Liver Cancer Classification) und TNM-Klassifikation (Tumor, Nodes und Metastasen-Klassifikation). Zur Therapieentscheidung wird primär die BCLC-Klassifikation verwendet. Sie berücksichtigt die Leberfunktion und dient zur Orientierung in der Therapieentscheidung. Die TNM-Klassifikation wird zum Staging des HCC herangezogen. Da diese die Leberfunktion nicht berücksichtigt, wird sie nur nachgeordnet herangezogen (55).

Laut der Global Burden of Disease Study 2015 ist das HCC weltweit die fünfthäufigste Krebsart und die zweithäufigste Ursache für krebbedingte

Todesfälle, mit 854.000 Neuerkrankungen und 810.000 Todesfällen pro Jahr, was insgesamt 7% aller Krebserkrankungen ausmachen (38). Im Jahre 2021 sind in Österreich 1.114 Menschen an einem HCC erkrankt und 993 an Folgen der Erkrankung verstorben (56). Die Inzidenz von HCC steigt mit zunehmendem Alter und erreicht ihren Höhepunkt ab/mit dem 70. Lebensjahr (54,57). Das Verhältnis zwischen Männern und Frauen wird auf 2-2,5 zu 1 geschätzt (58).

2.4 Energieumsatz bei Abnahme der Leberfunktion

Die Leber ist der Hauptort für den Stoffwechsel der drei Makronährstoffe Protein, Lipid und Kohlenhydrat. Eine Abnahme der Leberfunktion kann zu metabolischen Veränderungen in der Nährstoffverwertung führen (34,35). Durch eine rasche Postabsorptionsphysiologie, welche sich durch die Verringerung des RQ bemerkbar macht, kommt es zu einem Hungerzustand bzw. Katabolismus (59,60). Dieser Zustand kann durch eine verringerte Nahrungsaufnahme verstärkt werden. Gründe dafür sind unter anderem Veränderung des Geschmackssinns, Anorexie, Salzrestriktion und dadurch verringerte Schmackhaftigkeit der Nahrung sowie durch portale Hypertension ausgelöste gestörte Darmmotilität. Weitere Faktoren, die zur Katabolie führen, sind eine unangebrachte Proteinrestriktion, hepatische Enzephalopathie, Aszitespunktionen, gastrointestinale Blutungen und lange Nüchternphasen aufgrund von Krankenhausaufenthalten (47,61–63). Die verringerten Glykogenspeicher führen zu einer stärkeren Mobilisierung und Nutzung von Fett und Eiweiß als Energiesubstrat. Je näher der RQ zu 0,7 geht, desto höher ist eine hepatische Verschlechterung impliziert, da dies eine schlechte hepatische Glykogensynthese und ein schlechtes Reservoir widerspiegeln kann (34,35). In einer Beobachtungsstudie hatten Patient*innen mit einem RQ von $\geq 0,85$ eine signifikant bessere Überlebenszeit als Patient*innen mit $< 0,85$ (35,64). Die Verringerung der Proteinsynthese und Erhöhung der Glukoneogenese aus Aminosäuren bringen die Proteolyse in Gang, welche zur Sarkopenie beitragen kann. Weiters kann die Glukoneogenese durch ihren erhöhten Energieaufwand den REE weiter erhöhen (47,61–63). Der gestörte Proteinmetabolismus, welcher in eine Proteinkatabolie führt, wird durch eine verminderte Harnstoff- und Proteinsynthese, eine verringerte intestinale Absorption von Proteinen und eine gesteigerte renale Harnstoffexkretion ausgelöst. Es werden vermehrt aromatische Aminosäuren

synthetisiert, während ein Mangel an verzweigt-kettigen Aminosäuren vorherrscht (29).

2.4.1 Energieumsatz bei Leberzirrhose

Laut aktueller Studienlage haben Patient*innen mit Leberzirrhose einen täglichen TEE zwischen 28 und 37,6 kcal/kg KG (1,11,14,47,65–67). Dadurch lässt sich vermuten, dass sich der tägliche Energieumsatz eines*r Patient*in mit Leberzirrhose auf das 1,3-fache des gemessenen REE beläuft (1,65,66). Es wird auch beschrieben, dass Patient*innen mit kompensierter Leberzirrhose keinen höheren Energiebedarf (je nach Aktivität 20-30 kcal/kg KG) als gesunde Personen haben (3,8). Welche Auswirkungen das Vorhandensein einer Leberzirrhose auf den Metabolismus hat, ist laut derzeitiger Datenlage nicht klar.

Es wird berichtet, dass sowohl Patient*innen mit Leberzirrhose als auch Gesunde vergleichbare REE-Werte aufweisen (4–7,68). Der Vergleich der nahrungsinduzierten Thermogenese (1433778, 1588825) und des PAL (69–71) zeigte zwischen Patient*innen mit stabiler Leberzirrhose und gesunden Kontrollen keinen Unterschied.

Andere Studienergebnisse zeigen, dass Hypermetabolismus bei Leberzirrhose nicht ungewöhnlich ist und berichten von einer Prävalenz von 5 – 34% (5,9–14). Diese erhöhte Stoffwechsellage kann jedoch weder durch klinische Parameter oder Laborwerte, sondern nur durch die IC nachgewiesen werden (5,9,10). Bei äthyltoxischer Leberzirrhose war ein übermäßiger Alkoholkonsum mit einem um 26% erhöhtem REE assoziiert. Der Rückgang des REE erfolgt nach vier Tagen Alkoholabstinenz (72).

Müller et. al konnten bereits 1999 bei 160 (33,8%) von 473 Patient*innen mit Leberzirrhose einen Hypermetabolismus erkennen. Der REE-Wert lag bei 41% der hypermetabolen Patient*innen auf >30% über dem vorhergesagten Wert. Der Hypermetabolismus stand in keinem Zusammenhang mit klinischen oder biochemischen Parametern der Leberfunktion (9). Weitere Studienergebnisse zeigen auf, dass das Vorhandensein einer Leberzirrhose mit einem erhöhten REE einhergeht (4,11,73,74).

Hinsichtlich der Auswirkungen einer dekompensierten Leberzirrhose auf den REE wurden bereits Studien durchgeführt. Der durch IC gemessene REE kann höher sein als durch prädiktive Gleichungen. Dieser Hypermetabolismus kann weder durch die Klinik, Laborparameter, Schweregrad der Leberzirrhose, Ätiologie der

Leberzirrhose und Dekompensation festgelegt werden (12). Eine Längsschnittstudie deutet darauf hin, dass ein bestehender Aszites den REE erhöht. Nach Entfernung des Aszites kam es zu einem statistisch signifikanten Rückgang des REE von 1682 ± 291 auf 1523 ± 240 kcal/d ($p < 0,005$) (75). In einer Studie mit 488 Patient*innen mit Leberzirrhose zeigte sich eine Steigerung des REE mit Zunahme des Child-Pugh-Scores (10). In einer Studie wird die Vermutung aufgestellt, dass der Hypermetabolismus aufgrund einer Verschlechterung der Leberfunktion und die daraus resultierende Unfähigkeit, Katecholamine aus dem Kreislauf zu entfernen, entsteht. Dies basiert auf einem erhöhten Serum-Katecholamin-Spiegel, der bei Patient*innen mit einem REE-Anstieg gefunden wurde (9). Zu beachten ist, dass Menschen mit einer dekompensierten Leberzirrhose in den meisten Fällen eine reduzierte körperliche Aktivität aufweisen, weswegen die körperliche Aktivität in der Berechnung des TEE oft zu vernachlässigen ist (11,14,47,65,67). Wahrscheinlich ist der Energiebedarf bei fortgeschrittener Leberzirrhose erhöht, jedoch wird dieser durch die verringerte körperliche Aktivität ausgeglichen (3,8,71,76).

2.4.2 Energieumsatz bei HCC

Wie sich eine onkologische Erkrankung im Allgemeinen auf den Metabolismus auswirkt, ist in der derzeitigen Studienlage nicht vollständig geklärt. Es wird diskutiert, dass Faktoren wie das Krankheitsstadium und die Therapieform einen Einfluss auf den Energiebedarf von onkologischen Patient*innen haben (24). Cao et. al konnten in ihrer Studie mit 714 Patient*innen mit onkologischer Erkrankung aufzeigen, dass 46,7% hypermetabol und 25,2% hypometabol waren. 43,5% der Patient*innen hatten im Vergleich zur Kontrollgruppe einen normalen Metabolismus (19). Ähnliche Ergebnisse erzielten Bosaeus et. al in ihrer Untersuchung mit 297 onkologischen Patient*innen, in der 48% einen Hypermetabolismus aufzeigten. In der Gruppe der Patient*innen mit gesteigertem Energiebedarf kam es parallel zu keiner Erhöhung der Kalorienzufuhr. Aufgrund dessen wurde in der hypermetabolen Gruppe häufig eine negative Energiebilanz sowie ein Gewichtsverlust beobachtet. In den Gruppen mit normalem oder verringertem Energiebedarf konnte dies nicht festgestellt werden (16).

Eine Zunahme des Energieverbrauchs wird vor allem im Endstadium einer onkologischen Erkrankung beschrieben. Krebszellen haben einen hohen Stoffwechsellzustand. Sie mobilisieren vermehrt Lipide und verwerten weniger

Glukose, was zu einem erheblichen Verlust an Lipidmasse, lipidreicher Körpermasse und Körperzellmasse führen kann (17). In einer Studie mit 61 Patient*innen mit unterschiedlichen Krebserkrankungen betrug der durchschnittliche RQ $0,77 \pm 0,9$, was auf eine hohe Metabolisierung von Lipiden hinweist. Zwischen den verschiedenen Krebsarten gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede im REE oder RQ. Patient*innen mit HCC (n= 10) hatten einen RQ von $0,78 \pm 0,9$ und einen REE von $25,1 \pm 10,9$ kcal/kg KG (33).

Studien zeigen auch, dass der erhöhte Energieverbrauch unabhängig von Gewicht und Körperzusammensetzung sei (18,19). Zudem konnte eine positive Korrelation zwischen dem REE und der Tumorgroße beschrieben werden (20).

Neben einem gesteigertem REE gibt es Ergebnisse, in der Krebspatient*innen im Vergleich zu gesunden Kontrollgruppen einen unveränderten REE aufweisen (18,22). In einer prospektiven Studie weisen 118 Leberzirrhosepatient*innen mit und ohne HCC einen ähnlichen REE auf. Der durchschnittliche REE bei Zirrhosepatient*innen ohne HCC betrug 1526 ± 277 kcal/d und mit HCC 1643 ± 364 kcal/d ($p = 0,064$) (23).

2.5 Prädiktive Formeln zur Berechnung des Energieumsatzes aus der klinischen Praxis

Für die Ermittlung des REE gibt es diverse Berechnungsformeln, wie z.B. nach Harris-Benedict (77), nach Formeln der Ernährungs- und Landwirtschaftsorganisation (FAO)/Weltgesundheitsorganisation (WHO) (78) oder nach Müller (79). Wie bereits unter Kapitel 3.1 beschrieben, ist hier noch die Energiemenge, die für die körperliche Aktivität benötigt wird, zu addieren.

Aufgrund der Praktikabilität werden in der klinischen Praxis EQ-Formeln für den TEE verwendet, welche auf unterschiedlichen Guideline-Empfehlungen basieren. Die Formeln für den EQ können je nach Krankheitsbild variieren. Um den TEE zu berechnen, ist der EQ mit dem KG zu multiplizieren. Anstelle des IST-Gewichts soll bei Adipösen ein adaptiertes KG, wie z.B. das adjusted body weight (ABW) (80), verwendet werden. Bei Vorhandensein eines Aszites oder von Ödemen soll das Trockengewicht für die Berechnung herangezogen werden (1).

2.5.1 Status Quo – Übereinstimmung von prädiktiven Formeln und Indirekte Kalorimetrie

Die ESPEN empfiehlt die Messung des REE mithilfe der IC. Grund dafür sind erhebliche Abweichungen des berechneten Energiebedarfs durch Formeln (18% niedriger bis 35% höher) (1).

In Hinblick auf Patient*innen mit Leberzirrhose gibt es bezogen auf die Abweichungen unterschiedliche Ergebnisse, welche in Tabelle 2 ersichtlich sind. In einer Studie aus dem Jahre 1999 mit 100 Leberzirrhosepatient*innen war der Unterschied zwischen REE durch IC und REE durch prädiktive Gleichungen signifikant (74). Ergebnissen einer Studie mit 1.883 Patient*innen mit Leberzirrhose von Eslamparast et. al zufolge wiesen 45% der REE durch prädiktive Formeln eine Genauigkeit von 90-110% auf (81). In einer aktuellen Studie weisen prädiktive Gleichungen zur Berechnung des REE bei Patient*innen mit Zirrhose nur eine begrenzte Genauigkeit auf, da der Energiebedarf in den meisten Fällen unterschätzt wird (27). Die Berechnung des REE durch Formeln scheint vor allem bei fortgeschrittener Leberzirrhose ungenau zu sein, weswegen die Ermittlung des REE durch IC stets vorzuziehen ist (59).

Neben der schlechten Übereinstimmung von prädiktiven Formeln mit der IC gibt es Ergebnisse, die die Verwendung von Vorhersageformeln befürworten. Bei Patient*innen nach LTX wurde der REE aus IC mit der EQ-Formel 25 kcal/kg KG, 48 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation, verglichen. Im Gegensatz zu anderen Formeln wie z.B. Harris-Benedict, wies die EQ-Formel aus den ESPEN-Leitlinien die geringste Verzerrung auf (82). Müller et. al stellten in ihrer Studie mit 473 Leberzirrhosepatient*innen fest, dass der REE durch Harris-Benedict eng mit dem REE durch IC korrelierte ($r = 0,70$, $p < 0,0001$) (9). Ähnliche Ergebnisse zeigten eine weitere Studie, in welcher EQ-Formeln (30 sowie 35 kcal/kg KG) größere Abweichungen vom REE durch IC aufwiesen, als die Harris-Benedict-Formel (83). In einer Studie von Glass et. al mit 25 Zirrhosepatient*innen stimmten bei 60% konventionelle Vorhersageformeln mit dem REE durch IC überein (60).

Tabelle 2: Studienübersicht zur Übereinstimmung von prädiktiven Formeln und IC bei Lebezirrhose (Tabelle ohne Gewähr auf Vollständigkeit)

Autor*innen	Jahr	n	Ergebnisse
Madden & Morgan	1999	100	signifikanter Unterschied zwischen REE durch IC und REE durch prädiktive Gleichungen (74)
Eslamparast et. al	2019	1.883	45% der REE durch prädiktiven Formeln stimmen mit einer Genauigkeit von 90-110% mit IC überein (81)
Limon-Miro et. al	2022	900	prädiktive Gleichungen im Vergleich zur IC unterschätzen den Energiebedarf in den meisten Fällen (27)
Glass et. al	2012	25	prädiktive Gleichungen für den REE-Wert im Vergleich zum REE durch IC bei hospitalisierten Zirrhötiker*innen wurden unterschätzt (59)
Lee et. al	2020	46	Geringste Verzerrung bei EQ-Formel aus ESPEN-Leitlinie im Vergleich zu anderem Vorhersageformeln (82)
Müller et. al	1999	473	Enge Korrelation zwischen REE durch Harris-Benedict-Formel und REE durch IC ($r= 70$, $p <0.0001$) (9)
Belarmino et. al	2019	126	Größere Abweichungen bei EQ Formeln aus ESPEN-Leitlinie im Vergleich zur Harris-Benedict-Formel (83)
Henz et. al	2021	85	ähnliche Ergebnisse durch Schofield (1985), FAO/WHO (1985), WHO (2000), Institute of Medicine (IOM) (2005) und Katch und McArdie (1996) im Vergleich zur IC (23)
Glass et. al	2013	25	Übereinstimmung der Vorhersageformeln zu 60% im Vergleich zur IC; bei 12 % kam es zu einer Unterschätzung und bei 28 % zu einer Überschätzung des REE (60)

Im Bereich der Onkologie gibt es ebenso unterschiedliche Erkenntnisse zur Übereinstimmung der Vorhersageformeln und Messung durch IC zur Ermittlung des Energiebedarfs und sind in Tabelle 3 zusammengefasst. Souza et. al verglichen den REE durch IC mit dem REE mittels Harris-Benedict bei 140 onkologischen Patient*innen. Es wird eine ungenaue Einschätzung des REE durch prädiktive Formeln beschrieben (84). In einer weiteren Studie mit 34 kritisch kranken Krebspatient*innen wurden der REE mittels IC mit klinisch geschätztem REE

verglichen. Bei jenen Patient*innen, bei denen der REE geschätzt wurde, kam es häufig zur Unter- oder Überernährung (85).

In einer Studie mit 20 Patient*innen mit Ösophagus-, Magen- und Kolorektalkarzinom erwies sich die EQ-Formel von 30 kcal/kg KG für die Schätzung des TEE als geeignet (22). Für Patient*innen mit Leberzirrhose mit oder ohne HCC kommt laut einer Studie die FAO/WHO-Formel aus dem Jahre 1985 den Werten, welche durch die IC festgestellt werden, am nächsten (23).

Tabelle 3: Studienübersicht zur Übereinstimmung von prädiktiven Formeln und IC bei onkologischen Patient*innen (Tabelle ohne Gewähr auf Vollständigkeit)

Autor*innen	Jahr	n	Ergebnisse
Souza et. al	2018	140	ungenauere Einschätzung des REE durch prädiktive Formeln ($p = 0.001$) (84)
Pirat et. al	2009	34	klinisch geschätzte REE führte bei ca. 15 % zu Unterschätzung und 71% zur Überschätzung des REE durch IC (85)
Alves, Pereira & Correia	2015	20	nicht signifikanter Unterschied von 1,7% zwischen EQ-Formel aus ESPEN-Leitlinie und IC (22)
Henz et. al	2021	33	ähnliche Ergebnisse durch (FAO)/(WHO) (1985) und von Cunningham (1980) im Vergleich zur IC (23)

Obwohl es teilweise bestärkende Ergebnisse hinsichtlich der Verwendung von prädiktiven Formeln für die Energiebedarfsberechnung gibt, wird die IC-Messung immer noch als Goldstandard angesehen. Sofern diese verfügbar ist, soll sie gegenüber anderen prädiktiven Gleichungen vorgezogen werden (1,86).

2.6 Energiequotient-Formeln in der Hepatologie

2.6.1 Energiequotient-Formeln bei Leberzirrhose

Die EQ-Formeln unterscheiden sich in den diversen Empfehlungen der Gesellschaften und sind in Tabelle 4 zusammengefasst. Die EASL empfiehlt für Zirrhosepatient*innen einen EQ von >35 kcal/kg KG (87), ESPEN empfiehlt für Leberzirrhotiker*innen mit Mangelernährung und Muskelabbau einen EQ von 30 bis 35 kcal/kg KG. Für Patient*innen zur LTX decken sich die Empfehlungen (1). Zur Energiebedarfsberechnung mittels EQ-Formeln gibt es hinsichtlich

Dekompensation oder Kompensation keinen Unterschied. Die einzige Ausnahme ist die Dekompensation der HE. Hier gibt es die Empfehlung für 35 bis 40 kcal/kg KG (87–89). Obwohl die ESPEN beschreibt, dass Patient*innen mit Leberzirrhose und akuten Komplikationen, refraktärem Aszites oder Mangelernährung einen erhöhten Energiebedarf aufweisen, werden diesbezüglich keine genauen Empfehlungen gegeben (1). Im Leitfaden Ernährungstherapie in Klinik und Praxis (LEKuP) wird hierfür die Empfehlung von 35 kcal/kg KG angegeben (90).

Tabelle 4: Zusammenfassung der EQ-Formeln bei Leberzirrhose

Leberzirrhosepatient*innen im Allgemeinen	>35 kcal/kg KG (87) ¹
Mangelernährte Leberzirrhosepatient*innen	30-35 kcal/kg KG (1) ³
Leberzirrhosepatient*innen und hepatischer Enzephalopathie	35-40 kcal/kg KG (87–89) ^{1,2,4}
Leberzirrhosepatient*innen bei erhöhtem Energieverbrauch (akute Komplikationen, therapiefraktäre Aszites) oder Mangelernährung	35 kcal/kg KG (90) ⁵

¹ EASL, ² American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), ³ ESPEN, ⁴ International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism Consensus (ISHEN) ⁵ LEKuP

2.6.2 Energiequotient-Formeln bei HCC

In der klinischen Praxis werden laut Empfehlung der ESPEN 25 bis 30 kcal/kg KG für Patient*innen mit onkologischen Erkrankungen herangezogen (25,26,91). Die Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin e. V. (DGEM) unterscheidet bei ihrer Empfehlung hinsichtlich der Mobilität der Patient*innen für immobile Patient*innen 25 kcal/kg KG und für mobile Patient*innen 30 kcal/kg KG (91). Spezifische EQ-Formeln für Patient*innen mit HCC sowie hinsichtlich Kompensationsstatus konnten nicht eruiert werden. Eine Zusammenfassung ist in Tabelle 5 ersichtlich.

Tabelle 5: Zusammenfassung der EQ-Formeln bei onkologischen Erkrankungen

Patient*innen mit onkologischer Erkrankung	25-30 kcal/kg KG ***** (25,91,92) ^{1,2,3}
Immobile Patient*innen mit onkologischer Erkrankung	25 kcal/kg KG ³ (91)
Mobile Patient*innen mit onkologischer Erkrankung	30 kcal/kg KG ³ (91)

¹ ESPEN, ² Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), ³ DGEM

2.7 Status Quo – Indirekte Kalorimetrie in der Hepatologie

Die EASL und ESPEN empfehlen die IC als Goldstandard zur Messung des REE bei Patient*innen mit chronischer Lebererkrankung (1,87). Begründet wird dies mit möglichen Abweichungen zwischen REE durch IC und geschätztem REE (74). Aber auch die American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) empfiehlt die Messung des REE durch die IC, um eine individuelle Ernährungstherapie zu gewährleisten (93). Jedoch ist die Verwendung einer IC im klinischen Alltag mit einigen Schwierigkeiten verbunden. Dies kann die Anschaffung des teuren Gerätes, die zeitliche Ressource für die Messung, möglicherweise eine mangelnde Kooperation der Patient*innen (81) und ein Mangel an qualifizierten Bediener*innen der Technik sein (32). Aufgrund dieser Schwierigkeiten ist die IC bei Patient*innen mit Leberzirrhose nicht weit verbreitet. Um den Energiebedarf zu berechnen, werden in der täglichen klinischen Praxis viele REE-Vorhersagegleichungen gebraucht, auch wenn diese laut diverser Studien im Vergleich zur IC eher enttäuschend sind (1,27,94).

Um Mangelernährung vorzubeugen, gibt die ESPEN für onkologische Patient*innen dieselbe Empfehlung für die IC zur individuellen Energiebedarfsberechnung ab (25,25,26). Auch bei diesem Krankheitsbild kommt es aufgrund der teuren Ausrüstung und der Erfordernis von geschultem Personal zum Einsatz von Berechnungsformeln (26).

3. Material und Methoden

Zu Beginn erfolgte eine ausführliche Literaturrecherche, welche im wissenschaftlichen Hintergrund verschriftlicht wurde. Auf Basis der Literaturrecherche wurde das Konzept für die Durchführung der Beobachtungsstudie erstellt. Die Autorin, Lisa Maria Reiss, BSc, durfte ab 15.09.2022 als Studienmitarbeiterin an der seit 01.01.2019 bestehenden klinischen Studie „Die Darm-Leber-Muskel Achse bei Zirrhose: Rolle der Dysbiose im Darm bei Sarkopenie (FWF KLI 741)“ mitarbeiten und ihre Patient*innen für die Masterarbeit rekrutieren. Diese Studie wird von der Masterarbeitsbetreuerin, Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr.med.univ. Vanessa Stadlbauer-Köllner, MBA, geleitet. Für eine einfachere Handhabung wird in dieser Masterarbeit der Begriff „Sarkopeniestudie (FWF KLI 741)“ verwendet. Parallel wurde das Grobkonzept der Masterarbeit von den Leitungen des Masterlehrganges „Angewandte Ernährungsmedizin“ sowie dem Studienrektorat der Medizinischen Universität Graz genehmigt. Am 15.09.2022 wurde das Amendment zur klinischen Studie FWF KLI 741 an die Ethikkommission nachgereicht und am 05.10.2023 genehmigt. Das Amendment sowie das Votum der Ethikkommission sind im Anhang ersichtlich.

In der vorliegenden Masterarbeit wurde eine *quantitative Datenerhebung* durch die Messungen des REE durch IC durchgeführt. Danach erfolgte eine Berechnung des TEE (aus REE durch IC oder EQ-Formeln) und folgender Vergleich der erhobenen Daten durch *statistische Testverfahren*. Die Ergebnisse wurden unter anderem mittels *deskriptiver Statistik* dargestellt.

3.1 Studienziel

Ziel dieser prospektiven Beobachtungsstudie ist die Ermittlung des Energieumsatzes von Patient*innen mit Leberzirrhose mit und ohne HCC sowie ein Vergleich der ermittelten REE pro Gruppe. Darüber hinaus sollen gemessene Werte anhand von Kompensationsstadium verglichen werden. Aufgrund der wesentlichen Bedeutung für diätologische Praxis wird ein Vergleich des Energiebedarfes durch krankheitsspezifische EQ-Formeln mit dem durch IC gemessenen Energieumsatzes verglichen.

Im Sinne einer Grundlagenforschung sollen somit Daten und Aussagen für die klinische Praxis generiert werden, ob EQ-Formeln eine gute Vorhersagekraft für den Energiebedarf von Leberzirrhosepatient*innen mit oder ohne HCC liefern.

3.2 Studiendesign

Bei dieser Masterarbeit handelt es sich um eine monozentrische, prospektive Beobachtungsstudie (Pilotstudie), die am LKH-Univ. Klinikum Graz, der klinischen Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, durchgeführt wurde.

3.3 Zeit- und Auswertungsplan

Juli 2022	Einreichung des Grobkonzeptes an die Lehrgangsleitung sowie Masterarbeit-Koordination
Ab August 2022	Beginn mit dem theoretischen Kern der Masterarbeit
15. September 2022	Nachreichung Amendment an Ethikkommission, Beginn als Studienmitarbeiterin an Sarkopeniestudie (FWF KLI 741)
05. Oktober 2022	Genehmigung durch Ethikkommission
Dezember 2022 – April 2023	Datenerhebung
Mai 2023	Datenauswertung und Verfassung der Masterarbeit
Juni 2023	Finalisierung der Masterarbeit

3.4 Studienteilnehmer*innen

Im Rahmen der Sarkopeniestudie (FWF KLI 741) war es geplant, 25 Patient*innen mit Leberzirrhose mit oder ohne zusätzlichem HCC auf der Bettenstation der Gastroenterologie und Hepatologie des LKH-Univ. Klinikum Graz zu rekrutieren. Dies war aufgrund diverser Faktoren nicht möglich und wird im Kapitel 5.2 genauer erläutert. Das Screening für potenzielle und einzuschließende Patient*innen erfolgte über Kommunikation mit der Masterarbeitsbetreuerin, des Pflegepersonals und Sekräter*innen auf der Station und über das Dokumentationssystem openMEDOCS®, welches am LKH-Univ. Klinikum Graz verwendet wird.

Die für diese Beobachtungsstudie verwendeten Ein- und Ausschlusskriterien wurden von der Sarkopeniestudie (FWF KLI 741) übernommen.

3.4.1 Einschlusskriterien

- Patient*innen, die aus irgendeinem Grund in ein Krankenhaus eingewiesen wurden und bei denen klinisch/radiologisch/histologisch eine Leberzirrhose diagnostiziert wurde
- Alter: >18 Jahre
- Informierte Zustimmung
- Computertomographie(CT)-/ Magnetresonanztomographie(MRT)-Untersuchung innerhalb von +/- 2 Monaten nach dem ersten Studientermin

3.4.2 Ausschlusskriterien

- HE > Grad 2 und/oder eine andere kognitive Störung, die ein Einverständnis nicht zulässt
- HCC im Stadium BCLC C oder D
- Jeder andere Zustand oder Umstand, der nach Ansicht des*der Prüfers*Prüferin die Fähigkeit des*der Patienten*Patientin zur Teilnahme am Prüfplan beeinträchtigen würde

3.4.3 Patient*inneninformation und Einwilligungserklärung

Patient*innen, die nach mündlicher und schriftlicher Aufklärung zur Teilnahme zugesagt und die Einwilligungserklärung unterschrieben haben, wurde eine Kopie ausgehändigt. Die Erhebung, Aufbewahrung und Analyse der Daten erfolgte laut Richtlinien der Sarkopeniestudie FWF KLI 741.

3.4.4 Studienvisite im Rahmen der Sarkopeniestudie (FWF KLI 741)

Im Rahmen der Studienvisite wurden neben für diese Masterarbeit relevante Daten auch Daten für die Sarkopeniestudie (FWF KLI 741) erhoben. Nach der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung durch Patient*innen, erfolgte die Koordination für die benötigte Blutabnahme, Stuhl- und Harnprobe mit der Pflege auf Station und der Studienmitarbeiter*innen. Mittels OpenMEDOCS® wurden Daten wie z.B. Medikamente, Krankheitsgeschichte und Blutdruck im CRF (Case Report Form) erhoben und im Studienvistengespräch ergänzt. Außerdem erfolgten Messungen zur Sarkopeniediagnose. Darunter zählten die Handkraftmessung, der Oberarmumfang, die Hautfaltendicke, 4-Meter-Ganggeschwindigkeit und 5-Chair-Rise-Test, die Erhebung der Muskelfläche auf Mitte der Lendenwirbelsäule 3

anhand von CT- und MRT-Bilder über SliceOmatic©. Laut Studienprotokoll der Sarkopeniestudie wird eine Software zur Sarkopeniediagnose entwickelt, weswegen 4 Fotos vom Gesicht der Patient*innen mit unterschiedlichen Lichtern gemacht wurden. Den Teilnehmer*innen wurden 2 Fragebögen zur Beantwortung ausgehändigt. Wenn die Kriterien für die IC-Messung erfüllt waren, erfolgte zumeist am darauffolgenden Tag die Messung mittels IC.

3.5 Forschungsfragen und Statistik

3.5.1 Forschungsfragen und Zielgrößen

Aus der Literaturrecherche und dem wissenschaftlichen Hintergrund ergaben sich folgende Forschungsfragen, die in dieser Masterarbeit beantwortet werden sollen:

1) Wie hoch ist der durch IC gemessene REE (=REE_{IC}) bei Leberzirrhosepatient*innen mit und ohne HCC?

- Besteht ein Unterschied im REE_{IC} zwischen Leberzirrhosepatient*innen mit und ohne HCC?
- Wie wirken sich Kompensation und Dekompensation der Leberfunktion auf den REE aus?

2) Unterscheiden sich REE ermittelt durch IC (=REE_{IC}) und daraus berechneter TEE (=TEE_{IC}) von TEE (=TEE_{EQ}), welcher durch EQ-Formeln aus den Leitlinien für die klinische Praxis von Patient*innen mit Leberzirrhose mit oder ohne HCC berechnet ist?

- Welchen Einfluss haben Kompensation und Dekompensation der Leberfunktion auf den Unterschied zwischen TEE_{IC} und TEE_{EQ}?

Frage 1: Wie hoch ist der durch IC gemessene REE (=REE_{IC}) bei Leberzirrhosepatient*innen mit und ohne HCC?

Mit dieser Forschungsfrage soll ermittelt werden, wie hoch der durchschnittliche REE_{IC} von Patient*innen mit Leberzirrhose mit und ohne HCC ist. Die Ergebnisse dieser Fragestellung sind zudem Grundlage für die Beantwortung der folgenden Forschungsfragen. Die IC-Messung erfolgte nach Empfehlungen der ICALIC Study Group (The International Multicentric Study Group for Indirect Calorimetry) (31).

Hauptzielgröße (Einheit)	gemessen/erhoben durch
REE _{IC} (in kcal) von Patient*innen mit Leberzirrhose ohne HCC	IC
REE _{IC} (in kcal) von Patient*innen mit Leberzirrhose mit HCC	IC

Test: Berechnung des arithmetischen Mittel (Maß zur zentralen Tendenz)

Unterfragen:

Frage 1.1: Besteht ein Unterschied im REE_{IC} zwischen Leberzirrhosepatient*innen mit und ohne HCC?

In dieser Forschungsfrage soll eruiert werden, ob der Faktor „HCC“ den REE_{IC} von Patient*innen mit Leberzirrhose beeinflusst. Begründet wird die Fragestellung mit der kontroversen Studienlage zu den Auswirkungen einer onkologischen Erkrankung auf den Energieumsatz (16–24).

H₀: Es gibt keinen signifikanten Unterschied im REE_{IC} zwischen Leberzirrhosepatient*innen mit und ohne HCC.

H₁: Es gibt einen signifikanten Unterschied im REE_{IC} zwischen Leberzirrhosepatient*innen mit und ohne HCC.

Geplanter Test: 2-faktorielle Varianzanalyse (ANOVA), mit einem Signifikanzlevel Alpha < 0,05

Durchgeführter Test: t-Test für unabhängige Variablen, oder U-test (wenn nicht normalverteilt), mit einem Signifikanzlevel Alpha < 0,05

Hauptzielgröße (Einheit)	gemessen/erhoben durch
REE _{IC} (in kcal) von Patient*innen mit Leberzirrhose ohne HCC	IC
REE _{IC} (in kcal) von Patient*innen mit Leberzirrhose mit HCC	IC

Frage 1.2: Wie wirken sich Kompensation und Dekompensation der Leberfunktion auf den REE aus?

In dieser Forschungsfrage soll eruiert werden, ob der Faktor „Kompensationsstatus“ den REE_{IC} von Patient*innen mit Leberzirrhose mit und ohne HCC beeinflusst. Diese Fragestellung ist für die Autorin von Bedeutung, da es mit Ausnahme der HE keinen Unterschied in der Energiebedarfsberechnung hinsichtlich des Kompensationsstatus von Patient*innen mit Leberzirrhose mit oder ohne HCC gibt.

H0: Es gibt keinen signifikanten Unterschied im REE zwischen Patient*innen mit kompensierter und dekomensierter Leberzirrhose oder HCC.

H0: Es gibt einen signifikanten Unterschied im REE zwischen Patient*innen mit kompensierter und dekomensierter Leberzirrhose oder HCC.

Geplanter Test: ANOVA, mit einem Signifikanzlevel $\alpha < 0,05$

Durchgeführter Test: t-Test für unabhängige Variablen, oder U-test (wenn nicht normalverteilt), mit einem Signifikanzlevel $\alpha < 0,05$

Hauptzielgröße (Einheit)	gemessen/erhoben durch
REE_{IC} (in kcal) von Patient*innen mit Leberzirrhose ohne HCC	IC
REE_{IC} (in kcal) von Patient*innen mit Leberzirrhose mit HCC	IC
Kompensationsstatus, Einteilung je nach Child-Pugh-Score <ul style="list-style-type: none">• kompensiert: 5 – 7 Punkte• dekomensiert: 8 – 15 Punkte	openMEDOCS

Frage 2: Unterscheiden sich REE ermittelt durch IC (=REE_{IC}) und daraus berechneter TEE (=TEE_{IC}) von TEE (=TEE_{EQ}), welcher durch EQ-Formeln aus den Leitlinien für die klinische Praxis von Patient*innen mit Leberzirrhose mit oder ohne HCC berechnet ist?

Diese Forschungsfrage soll es ermöglichen, krankheitsspezifische EQ-Formeln aus der klinischen Praxis mit der IC zu vergleichen, um hier Wissen über die Genauigkeit dieser Berechnungsmöglichkeit zu erhalten.

Test: Bland-Altman-Analyse bzw. Bland-Altman-Plot

Hauptzielgröße (Einheit)	gemessen/erhoben durch
TEE _{IC} (in kcal) von Patient*innen mit Leberzirrhose ohne HCC	REE _{IC} (in kcal) * 1,3 (basiert auf Berechnung des EQ nach ESPEN (1))
TEE _{IC} (in kcal) von Patient*innen mit Leberzirrhose mit HCC	REE _{IC} (in kcal) * PAL ₍₂₅₎ + 0,1 (10% für nahrung induzierte Thermogenese)
TEE _{EQ30} (in kcal) von Patient*innen mit Leberzirrhose ohne HCC	Trockengewicht (in kg) oder ABW (in kg) * EQ (in kcal/kg KG) (lt. ESPEN 30 kcal/kg KG (1))
TEE _{EQ35} (in kcal) von Patient*innen mit Leberzirrhose ohne HCC	Trockengewicht (in kg) oder ABW (in kg) * EQ (in kcal/kg KG) (lt. ESPEN 35 kcal/kg KG (1))
TEE _{EQ25} (in kcal) von Patient*innen mit Leberzirrhose mit HCC	Trockengewicht (in kg) oder ABW (in kg) * EQ (in kcal/kg KG) (lt. ESPEN 25 kcal/kg KG (25))
TEE _{EQ30} (in kcal) von Patient*innen mit Leberzirrhose mit HCC	Trockengewicht (in kg) oder ABW (in kg) * EQ (in kcal/kg KG) (lt. ESPEN 30 kcal/kg KG (25))

Zudem erfolgte eine Berechnung einer prozentuellen Übereinstimmung zwischen TEE_{IC} und TEE_{EQ}. Der klinisch relevante Bereich wurde von der Autorin mit ± 15% definiert.

Berechnung von % IC: %-Anteil des TEE_{EQ} vom TEE_{IC}

Unterfrage:

Frage 2.1: Welchen Einfluss haben Kompensation und Dekompensation der Leberfunktion auf den Unterschied zwischen TEE_{IC} und TEE_{EQ}?

In dieser Forschungsfrage soll eruiert werden, ob der Faktor „Kompensationsstatus“ den Unterschied zwischen TEE durch IC und durch EQ-Formeln von Patient*innen mit Leberzirrhose mit und ohne HCC beeinflusst.

H0: Es gibt keinen signifikanten Unterschied zwischen TEE_{IC} und TEE_{EQ} von Patient*innen mit Leberzirrhose mit oder ohne HCC.

H1: Es gibt einen signifikanten Unterschied zwischen TEE_{IC} und TEE_{EQ} von Patient*innen mit Leberzirrhose mit oder ohne HCC.

Test: t-Test für unabhängige Variablen, oder U-test (wenn nicht normalverteilt), mit einem Signifikanzlevel Alpha < 0,05

Hauptzielgröße (Einheit)	gemessen/erhoben durch
TEE _{IC} (in kcal) von Patient*innen mit Leberzirrhose ohne HCC	REE _{IC} (in kcal) * 1,3 (basiert auf Berechnung des EQ nach ESPEN (1))
TEE _{IC} (in kcal) von Patient*innen mit Leberzirrhose mit HCC	REE _{IC} (in kcal) * PAL (25) + 0,1 (10% für nahrungsinduzierte Thermogenese)
TEE _{EQ30} (in kcal) von Patient*innen mit Leberzirrhose ohne HCC	Trockengewicht (in kg) oder ABW (in kg) * EQ (in kcal/kg KG) (lt. ESPEN 30 kcal/kg KG (1))
TEE _{EQ35} (in kcal) von Patient*innen mit Leberzirrhose ohne HCC	Trockengewicht (in kg) oder ABW (in kg) * EQ (in kcal/kg KG) (lt. ESPEN 35 kcal/kg KG (1))
TEE _{EQ25} (in kcal) von Patient*innen mit Leberzirrhose mit HCC	Trockengewicht (in kg) oder ABW (in kg) * EQ (in kcal/kg KG) (lt. ESPEN 25 kcal/kg KG (25))
TEE _{EQ30} (in kcal) von Patient*innen mit Leberzirrhose mit HCC	Trockengewicht (in kg) oder ABW (in kg) * EQ (in kcal/kg KG) (lt. ESPEN 30 kcal/kg KG (25))
Kompensationsstatus, Einteilung je nach Child-Pugh-Score <ul style="list-style-type: none"> • kompensiert: 5 – 7 Punkte • dekompensiert: 8 – 15 Punkte 	openMEDOCS

Für den Vergleich der Mittelwerte wurde jeweils die mittlere Differenz zwischen TEE_{IC} und dem jeweiligen TEE_{EQ} verglichen.

Folgende Nebenzielparameter wurden erhoben:

- Alter (in Jahre), Geschlecht
- Größe (in m), Gewicht (in kg), Body Mass Index (BMI) (kg/m²)
- adjusted body weight (ABW) (in kg)
- Erkrankung (Leberzirrhose/Leberzirrhose mit HCC)
- Ätiologie der Erkrankung
- CHILD-Pugh-Score
- Kompensationsstatus (kompensiert/dekompensiert)
- PAL/Bewegungsverhalten

3.5.2 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte durch die Autorin Lisa Maria Reiss. Es wurden Microsoft Excel (Version 16.66.1) und IBM SPSS Statistics 27 verwendet.

3.5.3 Stichprobenberechnung

Die Durchführung einer konkludenten Studie im Rahmen dieser Masterarbeit ist nicht realistisch. Es ist jedoch machbar, die Grundlagen für eine explorative Studie zu schaffen.

Folgende Fallzahlen wurden für die Fragestellungen mit einer Zielgröße und zwei Gruppen (z.B. Unterschied des REE bei Patient*innen mit Leberzirrhose mit und ohne HCC) berechnet:

α	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Power	80%	80%	80%	80%	80%
Effektgröße	0,2	0,3	0,5	0,8	1
n (pro Gruppe)	394	176	64	26	17
n (inkl. Drop-outs)	439	196	72	29	19

Die benötigte Fallzahl steigt für Fragestellungen mit zwei Faktoren und mehreren Zielgrößen oder Subgruppen noch weiter an. Außerdem existieren zum Vergleich von Methoden (IC vs. EQ-Formeln) keine exakten Formeln zur Berechnung der

Fallzahl. Martin Bland empfiehlt ca. 100 Messungen als „good sample size“, zudem bietet die aktuelle Literatur keine gravierenden Änderungen.

In diesem Sinne kann die Studie nur als Machbarkeits- bzw. Pilotstudie konzipiert werden, mit der Absicht, Grundlagen für konfirmatorische Analysen zu schaffen und Hypothesen zu präzisieren.

Aufgrund der zeitlichen Einschränkungen der Masterarbeit ist mit einer Fallzahl von 25-30 Patient*innen zu rechnen.

3.6 Indirekte Kalorimetrie

Im Kapitel 3.1.1 und 3.2 sind alle technischen Hintergrundinformationen zur IC beschrieben. Für diese Masterarbeit wurde der Q-NRG+ von der Firma Cosmed verwendet. Dieses Gerät ist im Besitz des Ernährungsmedizinischen Dienstes des LKH-Univ. Klinikum Graz und durfte für die Datenerhebung herangezogen werden. Die Messung des REE wurde bei spontanatmenden Patient*innen mittels Canopy-Haube durchgeführt. Die Patient*innen lagen während der Messung in ihrem Krankenbett. Die durchsichtige Canopy-Haube wurde von einem Kunststofftuch umgeben und über den Patient*innen platziert, um die Messung von z.B. Raumluft auszuschließen. Die Canopy-Haube wird über ein Filterstück mit einem Schlauch zum Kalorimeter verbunden. Eine schematische Darstellung ist in Abbildung 5 ersichtlich. Die Messung dauerte im Durchschnitt 15-20 Minuten und wird dann auf 24 Stunden extrapoliert (31).

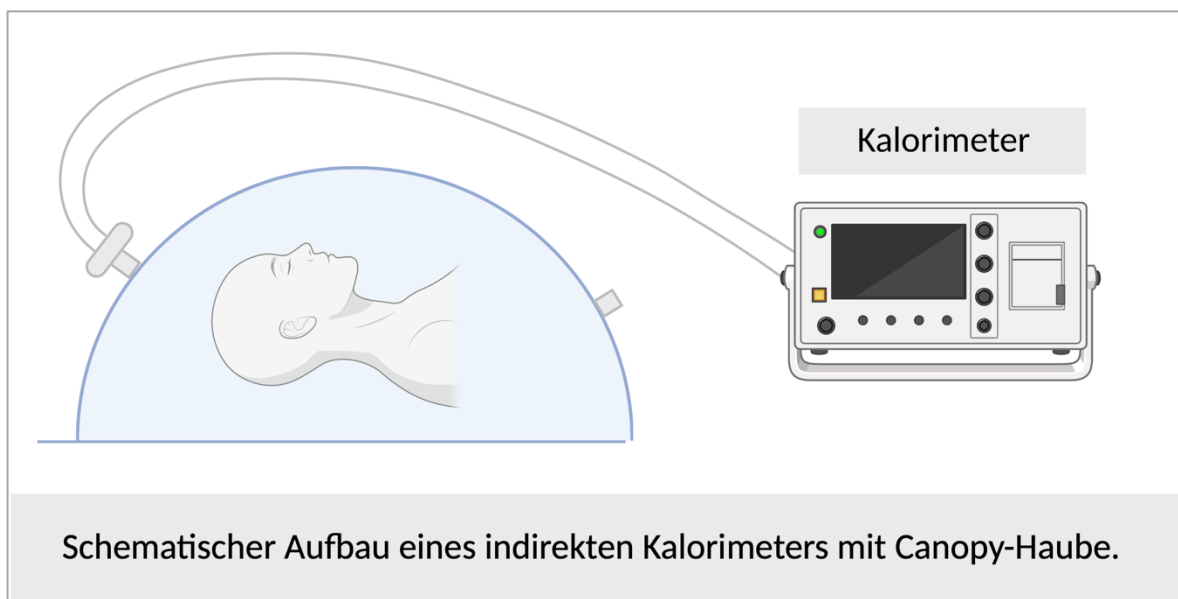


Abbildung 5: Schematischer Aufbau eines indirekten Kalorimeters mit Canoby-Haube

Für die genaue Messung des REE gibt es laut ICALIC Study Group folgende Bedingungen (31):

- Mindestens 5 Stunden Nahrungskarenz oder kontinuierliche Ernährung
- Mindestens 2 Stunden Alkohol- und Nikotinkarenz
- Mindestens 4 Stunden Kaffeekarenz
- 30 Minuten Ruhepause vor der Messung
- Frei von körperlicher Belastung in Rückenlage
- Frei von psychischer Belastung
- Frei von unangenehmen Umgebungsbedingungen

Es wurden nur Messungen mit akzeptabler Variabilität (VO_2 und VCO_2) verwendet. Der Filter und das Kunststofftuch wurden nach jeder Messung verworfen. Die Canopy-Haube sowie der Schlauch wurden mittels Wischdesinfektion gereinigt. Die Kosten für das Verbrauchsmaterial trug der Ernährungsmedizinische Dienst des LKH-Univ. Klinikum Graz.

3.7 Berechnungsformeln

Für die Berechnung des TEE_{EQ} für Patient*innen mit Leberzirrhose wurde der EQ von 30 – 35 kcal/kg KG (1) verwendet. Bei Patient*innen mit Leberzirrhose und zusätzlichem HCC wurde mit dem EQ von 25 – 30 kcal/kg KG gerechnet (25). Beide EQ-Formeln werden von der ESPEN empfohlen. Darüber hinaus werden beide körperbezogenen Faustregeln in der klinischen Praxis des Ernährungsmedizinischen Dienstes des LKH-Univ. Klinikum Graz verwendet.

Bei Patient*innen mit Wassereinlagerungen, insbesondere Aszites, wurde diese Menge bei der Berechnung abgezogen. Die Menge wurde entweder beim*bei der zuständigen Arzt*Ärztin erfragt oder bei stattgefundenen Aszitespunktion, das Trockengewicht nach Punktion verwendet (1).

Die ESPEN empfiehlt in der Guideline für Krankenhausernährung (80) die Berechnung des adjusted body weight (ABW) für alle Patient*innen mit einem BMI ≥ 30 kg/m². Das ABW wurde anstelle des tatsächlichen KG (= IST-Gewicht) für die Berechnung des Energiebedarfs verwendet:

$$ABW = \text{Idealgewicht}^* + (\text{IST-Gewicht} - \text{Idealgewicht}^*) \times 0.33$$

*Idealgewicht = 25

3.8 Interessenskonflikte

Es bestehen keine Interessenskonflikte in Bezug auf diese Masterarbeit.

4. Ergebnisse – Resultate

4.1 Studienpopulation

Der Studieneinschluss erfolgte zwischen Dezember 2022 und April 2023 auf der Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie des LKH-Univ. Klinikum Graz. Die geplante Fallzahl von 25 – 30 Patient*innen konnte aufgrund diverser Faktoren nicht erreicht werden. Ein Grund für die unzureichende Rekrutierung war der in diesem Zeitraum vorhandene Personal- und dadurch auch ausgelöste Bettenmangel (95). Darüber hinaus erfüllten 51% der gescreenten Patient*innen nicht die Einschlusskriterien der Sarkopeniestudie (FWF KLI 741) und konnten deswegen nicht in die Studie eingeschlossen werden. Ein weiterer Grund für das Nichterreichen der Fallzahl war das Ablehnen zur Studienteilnahme von Patient*innen.

Das Screening potenzieller Patient*innen für den Studieneinschluss erfolgte über Kommunikation mit der Masterarbeitsbetreuerin, des Pflegepersonals und Sekräter*innen auf der Station und über das Dokumentationssystem openMEDOCS®. Zudem wurden alle Patient*innen mit der Leberzirrhose-Kostform im Speisenversorgungssystem VESTA® der Bettenstation gescreent. Die Rekrutierung ist im Flow Chart (Abbildung 6) ersichtlich. Es wurden insgesamt 82 Patient*innen für den Studieneinschluss gescreent. Davon haben 42 Patient*innen (51%) die Einschlusskriterien nicht erfüllt. 18 Patient*innen konnten keine aktuelle Bildgebung (CT-/MRT-Untersuchung innerhalb von +/- 2 Monaten nach dem ersten Studientermin) aufweisen. Bei 24 Patient*innen war entweder keine Diagnose der Leberzirrhose vorhanden, das HCC zu fortgeschritten, der Allgemeinzustand zu schlecht oder die Diagnosen noch in Abklärung. Von den 40 Patient*innen (49%), die laut Einschlusskriterien der Sarkopeniestudie (FWF KLI 741) geeignet waren, kam es bei einem*einer Teilnehmer*in zum Todesfall, 6 Patient*innen wurden unmittelbar nach der stationären Aufnahme wieder entlassen oder gar nicht aufgenommen und 14 Patient*innen willigten der Studienteilnahme nicht ein. Von den 19 rekrutierten Patient*innen (23%) kam es bei einem Patient*innen zum Abbruch der Studienteilnahme vor der IC-Messung. Bezogen auf die rekrutierte Studienpopulation von 19 Teilnehmer*innen (100%) gab es somit einen prozentuellen Drop-Out von 5% zu verzeichnen. Für diese Masterarbeit wurden

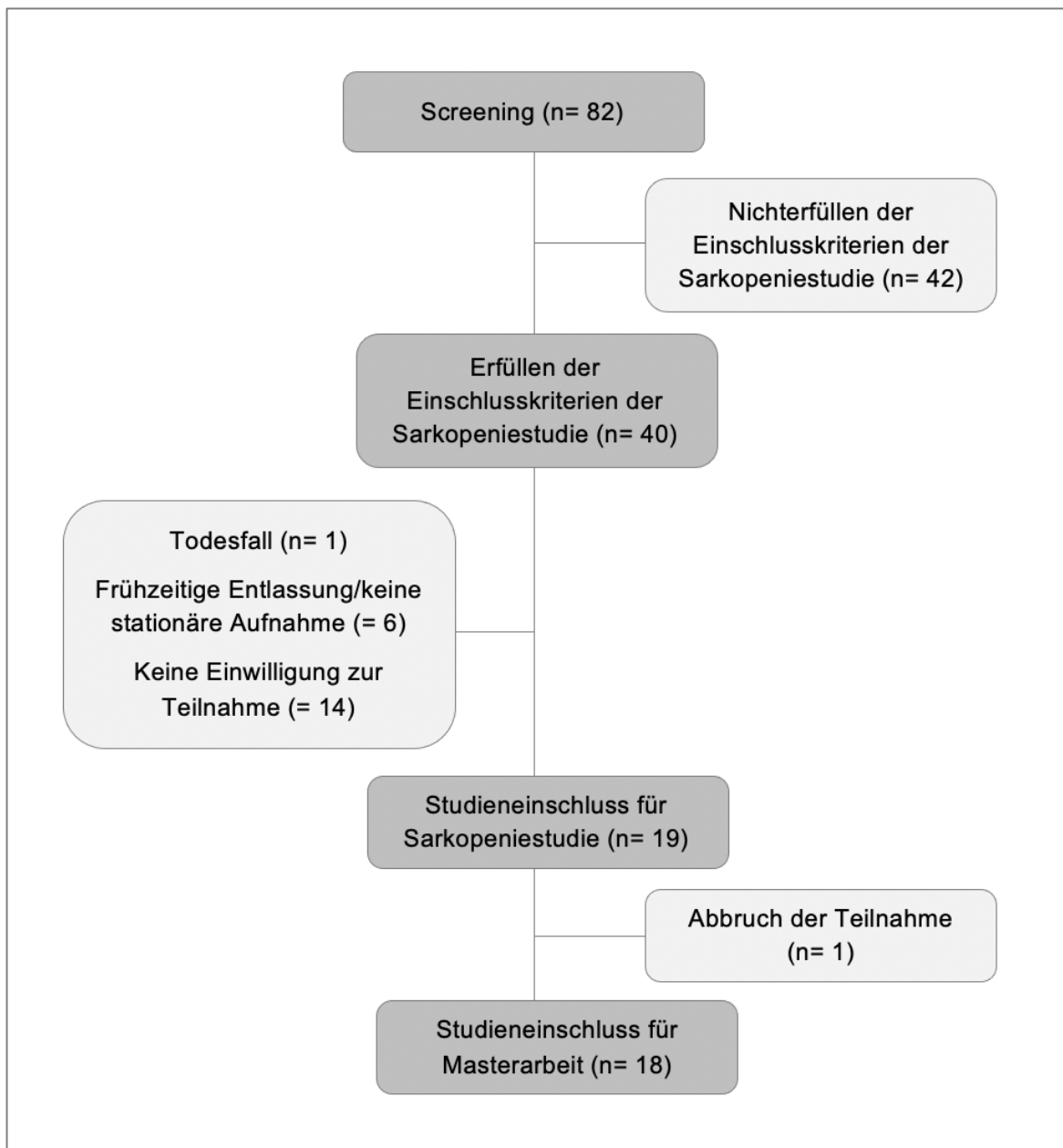


Abbildung 6: Flow Chart zur Rekrutierung der Studienpopulation

somit 18 Patient*innen eingeschlossen. Das Nichterreichen der Fallzahl unterstreicht, dass diese Studie nur als Machbarkeits- bzw. Pilotstudie gilt.

Die Charakteristika der Studienpopulation ist in Tabelle 6 zusammengefasst. 10 (56%) der Patient*innen wiesen eine Leberzirrhose und 8 (44%) zusätzlich ein HCC auf. Das durchschnittliche Alter der Studienpopulation (n= 18) beträgt $58,1 \pm 11,9$ Jahre. Die Zirrhosepatient*innen ohne HCC waren durchschnittlich $53 \pm 9,4$ und mit HCC $64 \pm 12,2$ Jahre alt. 30% (3 von 10) der Patient*innen mit Leberzirrhose waren weiblich und 70% (7 von 10) männlich. 25% (2 von 8) der Patient*innen mit Leberzirrhose und zusätzlichem HCC waren weiblich und 75% (6 von 8) männlich. Der durchschnittliche Child-Pugh-Score bei Zirrhosepatient*innen betrug $9,1 \pm 1,7$ und bei zusätzlichem HCC $6,8 \pm 1,8$. Zwei (20%) von 10 der Patient*innen mit Leberzirrhose ohne HCC hatten eine kompensierte und 8 (80%) von 10 eine

dekompensierte Leberzirrhose. Sechs (75%) von 8 der Patient*innen mit Leberzirrhose mit HCC hatten eine kompensierte und 2 (25%) von 8 eine dekompenzierte Leberzirrhose.

Tabelle 6: Charakteristika der Studienpopulation

	Alter	Ätiologie	Geschlecht	HCC	Child-Pugh-Score	Kompensationsstatus
1	34	Alkohol, HCV	weiblich	nein	8	dekompensiert
2	68	HCV	männlich	ja	10	dekompensiert
3	59	HCV	männlich	ja	5	kompensiert
4	64	Alkohol	weiblich	nein	9	dekompensiert
5	56	Alkohol	männlich	nein	7	kompensiert
6	58	NASH	männlich	ja	5	kompensiert
7	64	HCV	männlich	ja	5	kompensiert
8	70	NASH	männlich	ja	7	kompensiert
9	74	Alkohol, HCV	weiblich	ja	7	kompensiert
10	81	Alkohol, NASH	männlich	ja	7	kompensiert
11	53	Alkohol	männlich	nein	11	dekompensiert
12	44	Alkohol	männlich	nein	9	dekompensiert
13	56	Alkohol	männlich	nein	7	kompensiert
14	41	Alkohol	weiblich	ja	8	dekompensiert
15	54	Alkohol	männlich	nein	9	dekompensiert
16	52	Alkohol	männlich	nein	8	dekompensiert
17	50	Alkohol	weiblich	nein	12	dekompensiert
18	67	unklar	männlich	nein	11	dekompensiert

hellgrau= Zirrhose ohne HCC, weiß= Zirrhose mit HCC

Die Ätiologie der Leberzirrhose bei den Patient*innen ohne HCC ist in Abbildung 7 ersichtlich. Bei 100% (n= 10) der Zirrhosepatient*innen ist die Ätiologie auf einen Alkoholkonsum zurückzuführen, wobei bei 10% (n=1) eine HCV gemeinsam mit Alkohol zur Leberzirrhose führte.

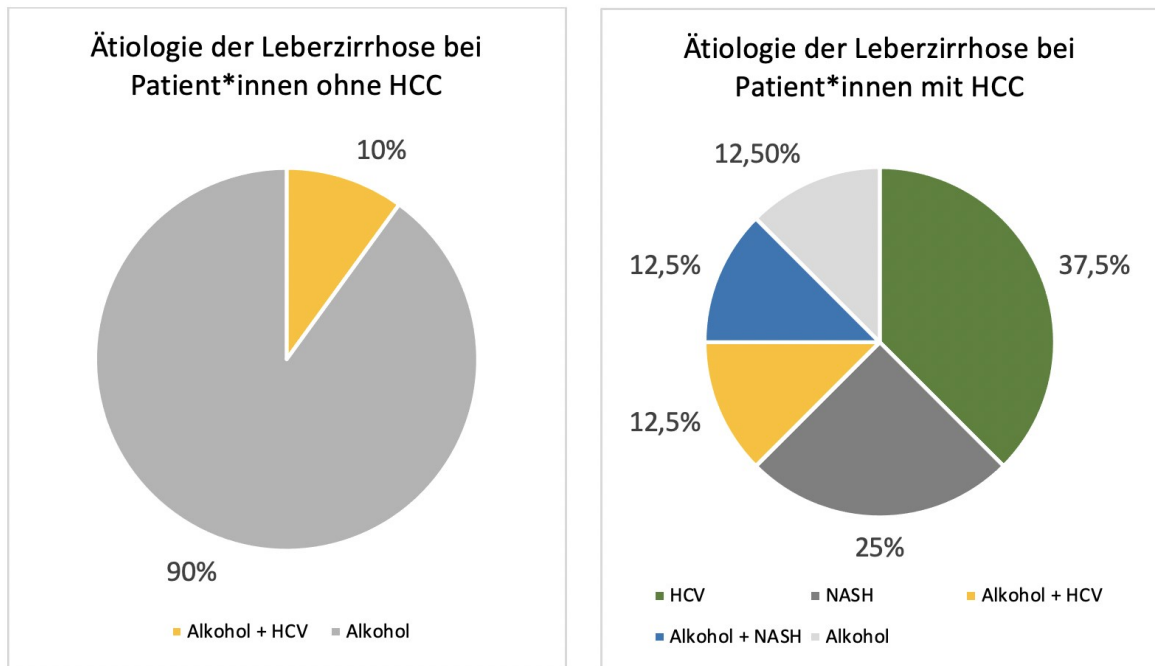


Abbildung 7: Verteilung der Ätiologien der Leberzirrhose zwischen Patient*innen mit und ohne HCC

Die 8 Patient*innen mit HCC hatten mit 37,5% (n= 3) eine HCV als Genese für die Leberzirrhose. Als weitere Ursachen hatten 25% (n= 2) eine NASH, und jeweils 12,5% (n= 1) Alkohol + HCV, Alkohol + NASH und Alkohol. Die Ätiologie der Leberzirrhose bei den Patient*innen mit HCC ist in Abbildung 7 ersichtlich.

Tabelle 7: Übersicht der anthropometrischen Daten

Patient	Größe in m	Gewicht in kg*	BMI in kg/m ²	Patient	Größe in m	Gewicht in kg*	BMI in kg/m ²
1	1,63	50	18,8	10	1,8	97	29,9
2	1,70	78	27	11	1,8	92	28,4
3	1,83	84	25,1	12	1,78	74,5	23,5
4	1,57	54	21,9	13	1,84	72	21,3
5	1,78	72	22,7	14	1,74	50,5	16,7
6	1,81	98	29,9	15	1,84	69,4	20,5
7	1,62	60	22,0	16	1,80	85	26,2
8	1,84	95	28,1	17	1,65	57	20,9
9	1,53	59	25,2	18	1,74	64	21,1

*Trockengewicht (abzüglich Aszites/Ödeme), hellgrau= Zirrhose ohne HCC, weiß= Zirrhose mit HCC

Das durchschnittliche KG der Patient*innen mit Leberzirrhose ohne HCC betrug $68,9 \pm 13,3$ kg KG und mit zusätzlichem HCC $77,7 \pm 18,9$ kg KG. Patient*innen mit Leberzirrhose ohne HCC hatten im Durchschnitt einen BMI von $22,5 \pm 2,9$ kg/m² und mit HCC $25,5 \pm 4,4$ kg/m². Eine Übersicht der anthropometrischen Daten ist in Tabelle 7 zusammenfasst.

In Bezug auf das Geschlecht hatten weibliche Zirrhosepatient*innen mit und ohne HCC einen durchschnittlichen BMI von $20,7 \pm 3,2$ kg/m² und männliche von $25,1 \pm 3,4$ kg/m².

4.2 REE_{IC} und Einfluss von HCC und Kompensationsstatus

Frage 1: Wie hoch ist der durch IC gemessene REE (=REE_{IC}) bei Leberzirrhosepatient*innen mit und ohne HCC?

In Tabelle 8 sind alle durch IC gemessenen REE (REE_{IC}) von Patient*innen mit Leberzirrhose ohne und mit HCC zusammengefasst.

Tabelle 8: REE_{IC} von Leberzirrhosepatient*innen mit und ohne HCC

Leberzirrhose ohne HCC		Leberzirrhose mit HCC	
Patient	REE _{IC} in kcal	Patient	REE _{IC} in kcal
1	875	2	1673
4	1441	3	1923
5	1667	6	1999
11	2522	7	1525
12	1877	8	2439
13	1856	9	1303
15	1904	10	1633
16	2021	14	1688
17	1531		
18	1588		

Der durchschnittliche REE_{IC} von Leberzirrhosepatient*innen ohne HCC beträgt $1728,2 \pm 429,2$ kcal/d. Leberzirrhosepatient*innen mit HCC weisen einen durchschnittlichen REE_{IC} von $1772,8 \pm 345,7$ kcal/d auf. Bezogen auf das durchschnittliche KG entspricht dies bei Zirrhosepatient*innen 25 kcal/kg KG/d und mit zusätzlichem HCC 22,8 kcal/kg KG/d. Der Vergleich von REE_{IC} in kcal/d und in kg/Körpergewicht/d ist in Abbildung 8 ersichtlich.

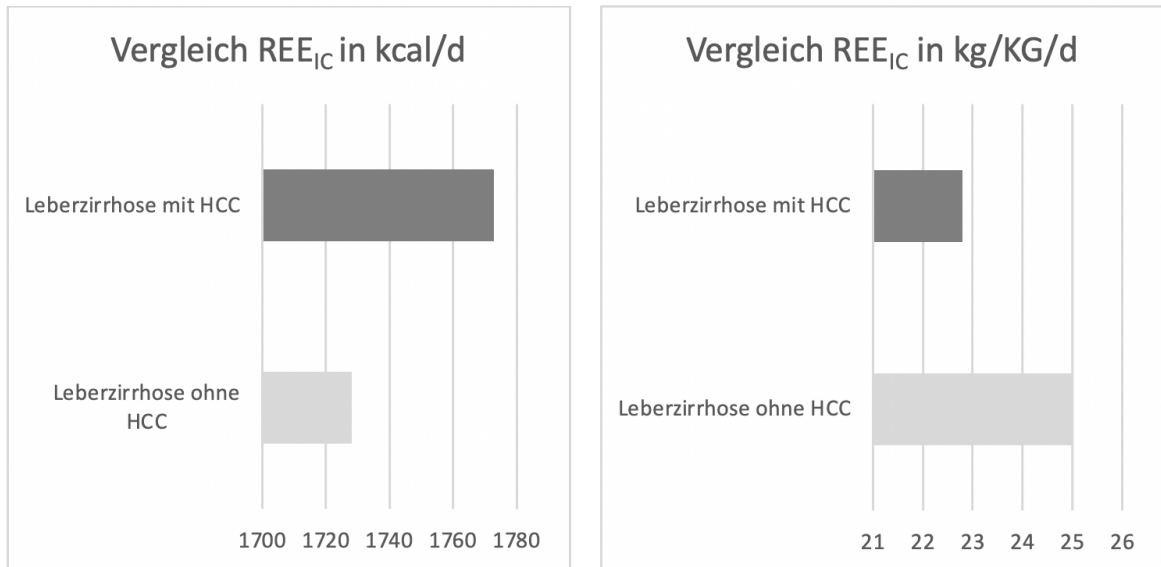


Abbildung 8: Vergleich von REE_{IC} in kcal/d und in kg/KG/d

Frage 1.1: Besteht ein Unterschied im REE_{IC} zwischen Leberzirrhosepatient*innen mit und ohne HCC?

Frage 1.2: Wie wirken sich Kompensation und Dekompensation der Leberfunktion auf den REE aus?

Für die Beantwortung dieser Unterfragen war eine ANOVA geplant. Wie in der Kreuztabelle (Tabelle 9) ersichtlich, besteht eine extreme Ungleichverteilung innerhalb dieses Systems. In zwei Gruppenfaktoren gibt es jeweils nur 2 Beobachtungen, weswegen eine ANOVA nicht möglich war, um beide Einflussfaktoren miteinander zu analysieren.

Tabelle 9: Kreuztabelle der Faktoren Erkrankung vs. Kompensationsstatus

		Kompensationsstatus		Gesamt
		Kompensation	Dekompensation	
Erkrankung	ZIRR	2	8	10
	ZIRR + HCC	6	2	8
	Gesamt	8	10	18

ZIRR = Patient*innen mit Leberzirrhose ohne HCC, ZIRR + HCC = Patient*innen mit Leberzirrhose mit HCC

Aufgrund dieser Verteilung wurde der Einfluss eines zusätzlichen HCC auf den REE_{IC} analysiert. Da 8 von 10 (80%) der Zirrhosepatient*innen ohne HCC dekompensiert und 6 von 8 (75%) der Zirrhosepatient*innen mit HCC kompensiert waren, ist die Interpretation der Ergebnisse jedoch erschwert. Welcher Faktor (HCC vs. Kompensationsstatus) den REE_{IC} beeinflusst, kann nicht differenziert werden.

Das wird zudem durch das Ergebnis des exakten Tests nach Fisher gezeigt, in welchem ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen den beiden kategorialen Variablen gefunden wurde ($p= 0.05$). Deswegen wurde von einer weiteren Analyse zum Einfluss des Dekompensationsstatus auf den REE_{IC} abgesehen.

Um das richtige statistische Verfahren für den Vergleich von Mittelwerten von unabhängigen Variablen zu wählen, muss eine Testung auf Normalverteilung der Variable REE_{IC} in den jeweiligen Gruppen erfolgen. Nach Ergebnissen des Shapiro-Wilk-Test konnte angenommen werden, dass eine Normalverteilung vorliegt, weswegen ein t-Test für unabhängige Variablen durchgeführt wurde. Der Unterschied des durchschnittlichen REE_{IC} zwischen Patient*innen mit Leberzirrhose ohne ($1728,2 \pm 429,2$ kcal/d) und mit HCC ($1772,8 \pm 345,7$ kcal/d) ist nicht signifikant ($p= 0.814$).

Während der Datenanalyse wurde ein Verhältnis in der Ätiologie von 12:6 zwischen Alkohol und anderen Ursachen beobachtet. Da auch hier eine Ungleichverteilung innerhalb dieses Systems (Leberzirrhose mit und ohne HCC vs. Ätiologie [Alkohol/andere Ätiologie]) besteht, konnte keine ANOVA durchgeführt werden, um den Einfluss der Ätiologie auf den REE_{IC} zu überprüfen. Auch hier wurde ein t-Test für unabhängige Variablen durchgeführt, nachdem eine Normalverteilung nach Durchführung des Shapiro-Wilk-Test angenommen wurde.

Der durchschnittliche REE_{IC} unterscheidet sich mit einer mittleren Differenz von 164,7 kcal/d nicht statistisch signifikant zwischen Leberzirrhosepatient*innen mit der Ätiologie eines vermehrten Alkoholkonsums ($1693,2 \pm 406,2$ kcal/kg) und mit anderer Ätiologie ($1857,8 \pm 340,5$ kcal/kg) ($p= 0.407$). Der Vergleich der durchschnittlichen REE_{IC} je nach Ätiologie ist in Abbildung 9 ersichtlich.

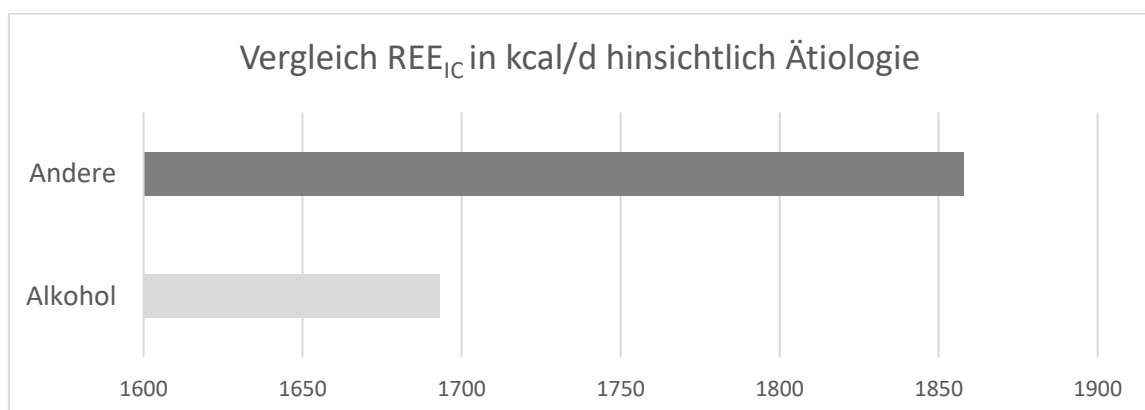


Abbildung 9: Vergleich der durchschnittlichen REE_{IC} je nach Ätiologie

4.3 Unterschied zwischen TEE_{IC} und TEE_{EQ} und Einfluss von Kompensationsstatus

Frage 2: Unterscheiden sich REE ermittelt durch IC (=REE_{IC}) und daraus berechneter TEE (=TEE_{IC}) von TEE (=TEE_{EQ}), welcher durch EQ-Formeln aus den Leitlinien für die klinische Praxis von Patient*innen mit Leberzirrhose mit oder ohne HCC berechnet ist?

Für die Beantwortung dieser Fragestellung wurden der TEE_{IC} (REE_{IC} x PAL) und TEE_{EQ} (EQ-Formel x kg KG) für das jeweilige Krankheitsbild berechnet. Eine Übersicht der berechneten Werte ist in Tabelle 10 ersichtlich.

Tabelle 10: Auflistung TEE_{IC} und berechnete TEE_{EQ}

Patient	TEE _{IC} in kcal	TEE _{EQ25} in kcal	TEE _{EQ30} in kcal	TEE _{EQ35} in kcal
1	1138		1500	1750
2	2175	1950	2340	
3	2500	2100	2520	
4	1873		1620	1890
5	2167		2160	2520
6	2599	2450	2940	
7	1983	1500	1800	
8	3171	2375	2850	
9	1694	1475	1770	
10	2123	2425	2910	
11	3279		2760	3320
12	2440		2235	2608
13	2413		2160	2520
14	2194	1263	1515	
15	2475		2082	2429
16	2627		2550	2975
17	1990		1710	1995
18	2064		1920	2240

hellgrau= Zirrhose ohne HCC, weiß= Zirrhose mit HCC

Für die Überprüfung, ob EQ-Formeln aus der klinischen Praxis eine akzeptable Abweichung zum Goldstandard der IC haben, wurden Bland-Altman-Analysen

durchgeführt. Hierfür wurde jeweils der Mittelwert von TEE_{IC} und TEE_{EQ} sowie deren Differenz und der Mittelwert der Differenz ermittelt. Vor der Erstellung des Bland-Altman-Plot, wurde die Differenz auf Normalverteilung überprüft. Laut Shapiro-Wilk-Test ist anzunehmen, dass alle Differenzen normalverteilt sind.

Für Patient*innen mit Leberzirrhose ohne HCC wurden der TEE_{EQ30} (EQ 30 x kg KG) und TEE_{EQ35} (EQ 35 x kg KG) vs. TEE_{IC} im Bland-Altman-Plot dargestellt. Wie in Abbildung 10 (TEE_{IC} vs. TEE_{EQ30} bei Zirrhosepatient*innen ohne HCC) ersichtlich, unterschätzt der durchschnittliche TEE_{EQ30} mit einer mittleren Differenz von 176 kcal/d den durchschnittlichen TEE_{IC} . 9 von 10 mittlere Differenzen liegen im Toleranzbereich (innerhalb der grünen Linien im Plot). Der Toleranzbereich entspricht der 1,96-fachen Standardabweichung vom Mittelwert und bedeutet, dass 95% aller Werte in diesem Bereich liegen. Patient*in 1 hatte eine Abweichung von 362 kcal zwischen TEE_{IC} und TEE_{EQ30} und war somit nicht im akzeptablen Bereich des Bland-Altman-Plots.

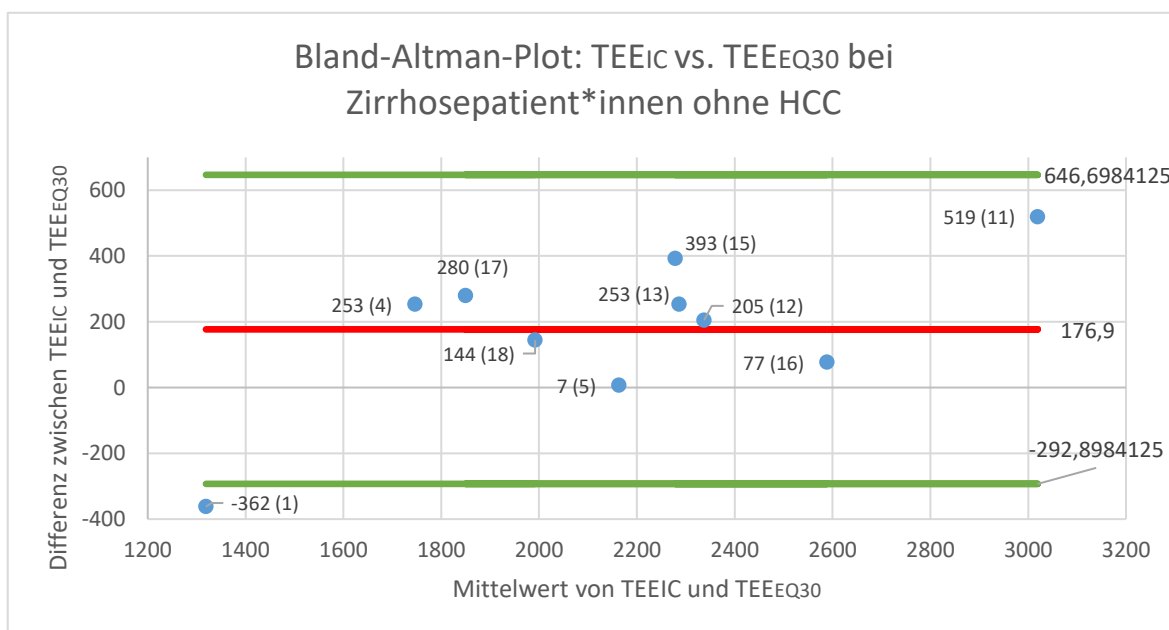


Abbildung 10: Bland-Altman-Plot: TEE_{IC} vs. TEE_{EQ30} bei Zirrhosepatient*innen ohne HCC

In Abbildung 11 ist das Bland-Altman-Plot von den TEE_{IC} und TEE_{EQ35} dargestellt. Auch hier gibt es eine mittlere Differenz außerhalb des Toleranzbereiches durch den*die Patienten*Patientin 1 mit einer Differenz von 612 kcal/d. Die restlichen 9 von 10 mittleren Differenzen befinden sich im akzeptablen Bereich. Der durchschnittliche TEE_{EQ35} mit einer mittleren Differenz von -178,1 kcal/d überschätzt den durchschnittlichen TEE_{IC}.

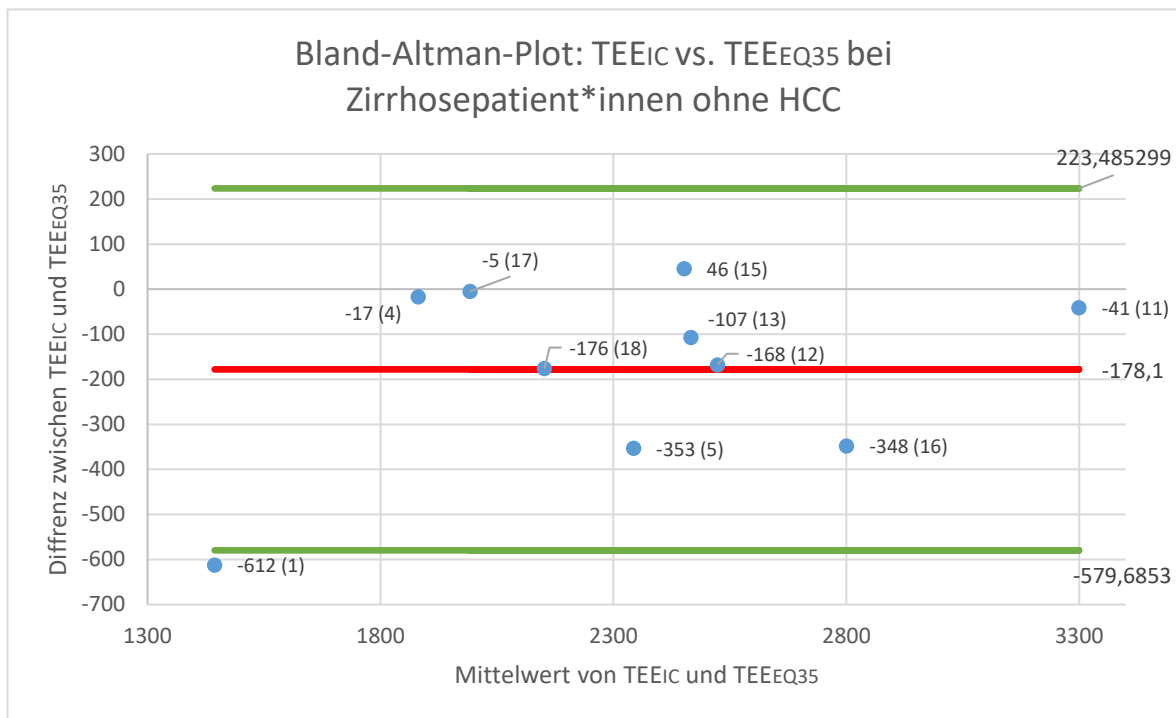


Abbildung 11: Bland-Altman-Plot: TEE_{IC} vs. TEE_{EQ35} bei Zirrhosepatient*innen ohne HCC

Wird der auf das mittlere KG bezogene mittlere TEE_{IC} berechnet (= EQ_{TEE IC}), so haben die Leberzirrhosepatient*innen ohne HCC dieser Studienpopulation einen mittleren EQ_{TEE IC} von 32,6 kcal/kg KG. Dies ist Tabelle 11 zu entnehmen.

Tabelle 11: Übersicht $\bar{\varnothing}$ TEE_{IC}, $\bar{\varnothing}$ Gewicht und daraus berechneter $\bar{\varnothing}$ EQ_{TEE IC}

Erkrankung	$\bar{\varnothing}$ TEE _{IC} in kcal/d	$\bar{\varnothing}$ kg KG	$\bar{\varnothing}$ EQ _{TEE IC} in kcal/kg KG/d
Leberzirrhose ohne HCC	2245,5 (± 557,9)	68,9 (± 13,3)	32,6
Leberzirrhose mit HCC	2304,9 (± 449,4)	77,7 (± 18,9)	29,7

Für Patient*innen mit Leberzirrhose und HCC wurden der TEE_{EQ25} (EQ 25 x kg KG) und TEE_{EQ30} (EQ 30 x kg KG) vs. TEE_{IC} im Bland-Altman-Plot dargestellt. Wie in Abbildung 12 ersichtlich, befinden sich alle 8 mittlere Differenzen im

Toleranzbereich. Mit einer mittleren Differenz von 362,625 kcal/d unterschätzt der mittlere REE_{EQ25} den mittleren REE_{IC} .

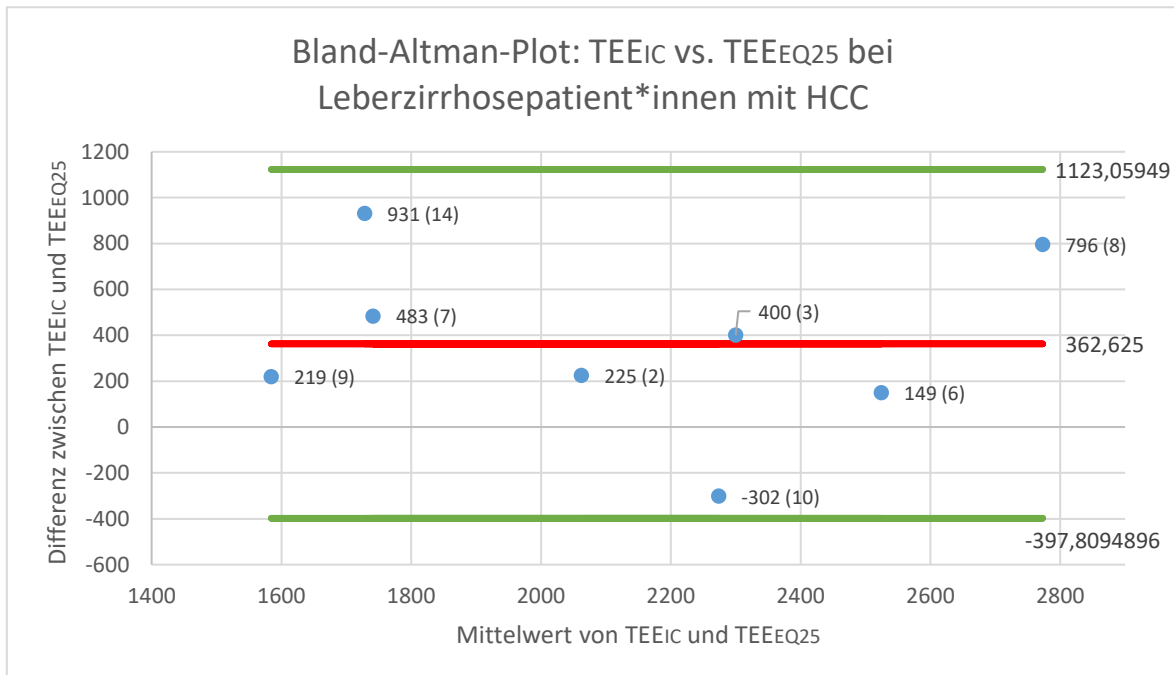


Abbildung 12: Bland-Altman-Plot: TEE_{IC} vs. TEE_{EQ25} bei Zirrhosepatient*innen mit HCC

In Abbildung 13 sind die akzeptablen Abweichungen zwischen TEE_{IC} und TEE_{EQ30} von Patient*innen mit Leberzirrhose und HCC dargestellt. Der durchschnittliche TEE_{EQ30} mit einer mittleren Differenz von -25,75 kcal/d überschätzt den durchschnittlichen TEE_{IC} . Es befinden sich alle 8 mittleren Differenzen im Toleranzbereich.

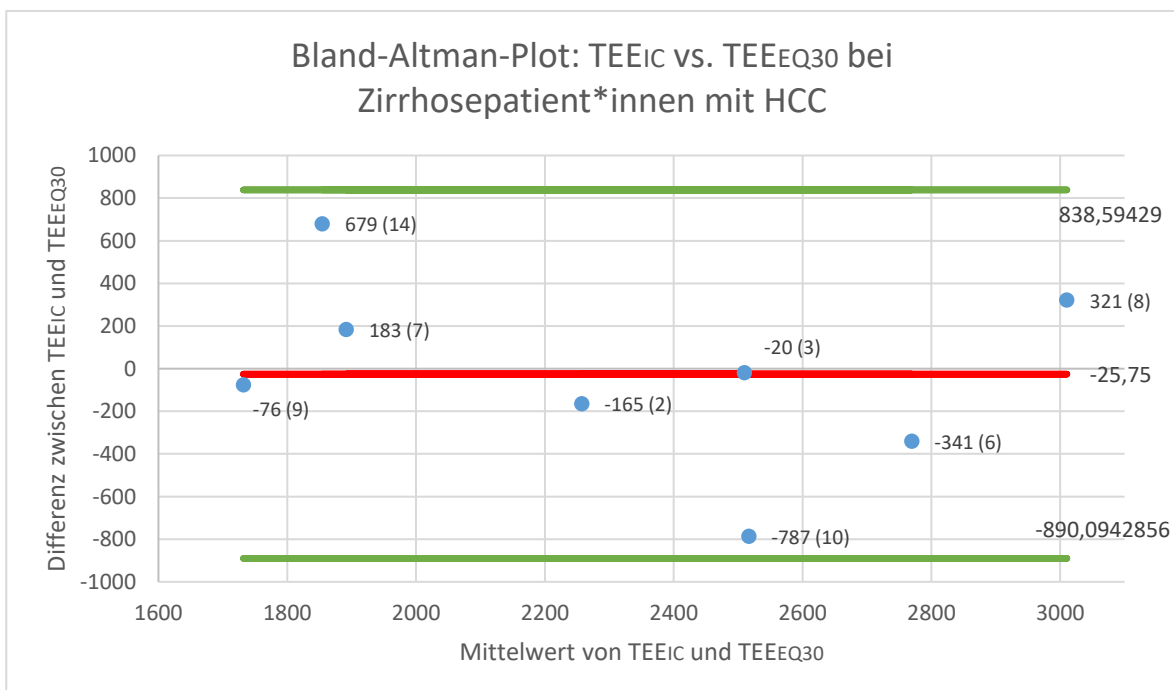


Abbildung 13: Altman-Plot: TEE_{IC} vs. TEE_{EQ30} bei Zirrhosepatient*innen mit HCC

Der mittlere $EQ_{TEE\ IC}$ der Leberzirrhosepatient*innen mit HCC dieser Studienpopulation ergibt 29,7 kcal/kg KG und ist in Tabelle 11 ersichtlich.

Außerdem wurde eine prozentuelle Übereinstimmung zwischen TEE_{IC} und TEE_{EQ} berechnet, um darzustellen, wie sehr EQ-Formeln aus der Praxis vom Goldstandard abweichen. Hierfür wurde eine prozentuelle Abweichung von 15% gewählt. Dies entspricht bei einem mittleren TEE_{IC} (2275,2 kcal/d) 342,3 kcal. Da gängige hochkalorische Trinknahrungen, die bei unzureichender Energieaufnahme eingesetzt werden, 300 bis 400 kcal enthalten, werden 15% in dieser Studienpopulation als klinisch relevant angesehen.

Tabelle 12: Übersicht zwischen TEE_{IC} und den TEE_{EQ} mit prozentueller Übereinstimmung

Patient	TEE_{IC} in kcal/d	$TEE_{EQ\ 25\ (\% IC)}$ in kcal/d	$TEE_{EQ\ 30\ (\% IC)}$ in kcal/d	$TEE_{EQ\ 35\ (\% IC)}$ in kcal/d
1	1138		1500 (131,81 %)	1750 (153,78 %)
2	2175	1950 (89,66%)	2340 (107,59%)	
3	2500	2100 (84%)	2520 (100,8%)	
4	1873		1620 (86,49%)	1890 (100,91%)
5	2167		2160 (99,68%)	2520 (116,29%)
6	2599	2450 (94,27%)	2940 (113,12%)	
7	1983	1500 (75,64%)	1800 (90,77%)	
8	3171	2375 (74,90%)	2850 (89,88%)	
9	1694	1475 (87,07%)	1770 (104,49%)	
10	2123	2425 (114,23%)	2910 (137,07%)	
11	3279		2760 (84,17%)	3320 (101,25%)
12	2440		2235 (91,60%)	2608 (106,89%)
13	2413		2160 (89,52%)	2520 (104,43%)
14	2194	1263 (57,57%)	1515 (69,05%)	
15	2475		2082 (84,12%)	2429 (98,14%)
16	2627		2550 (97,07%)	2975 (113,25%)
17	1990		1710 (85,93%)	1995 (100,25%)
18	2064		1920 (93,02%)	2240 (108,53%)

hellgrau= Zirrhose ohne HCC, weiß= Zirrhose mit HCC

Wie in Tabelle 12 zusammengefasst, befindet sich die EQ-Formel mit 25 kcal/kg KG mit jeweils 4 Messungen (je 50%) im und unter den Bereich der Übereinstimmung. Für die EQ-Formel mit 30 kcal/kg KG gab es 13 Messungen (rund 72%) im, 3 Messungen (rund 17%) unter und 2 Messungen (rund 11%) über den Bereich der prozentuellen Übereinstimmung. 8 Messungen (80%) im Bereich von 85 – 115% und 2 Messungen (20%) über den Übereinstimmungsbereich erzielte die EQ-Formel mit 35 kcal/kg KG. In einem Balkendiagramm (Abbildung 14) sind die Ergebnisse der prozentuellen Übereinstimmung grafisch dargestellt.

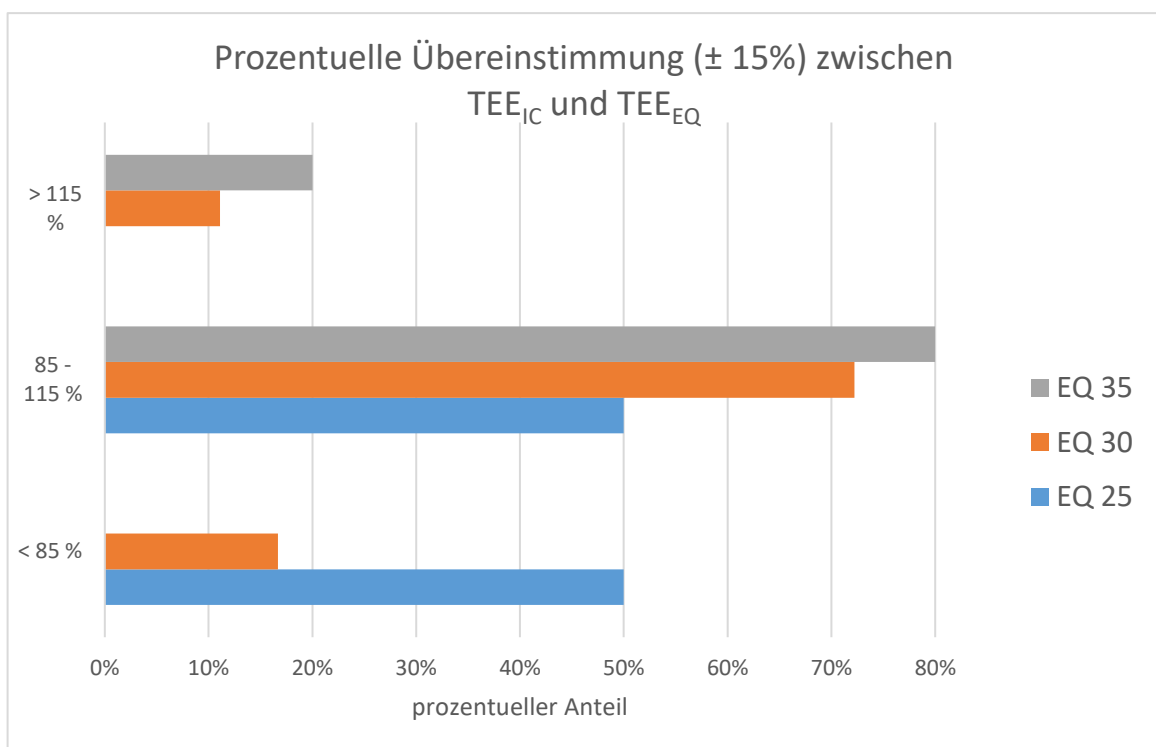


Abbildung 14: Prozentuelle Übereinstimmung zwischen TEE_{IC} und TEE_{EQ}

Frage 2.1: Welchen Einfluss haben Kompensation und Dekompensation der Leberfunktion auf den Unterschied zwischen TEE_{IC} und TEE_{EQ} ?

Diese Fragestellung ist, wie bereits im Ergebnisteil der Unterfragen (1.1 und 1.2) aufgrund der statistisch signifikanten Abhängigkeit (nach exakten Test nach Fisher, $p=0.05$) und der ungleichen Verteilung nicht möglich. Bestätigt wird dies durch die Ergebnisse von t-Tests mit unabhängigen Variablen, die zeigen, dass es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den mittleren Differenzen (REE_{IC} vs. TEE_{EQ}) von kompensierten und dekompenzierten Zirrhosepatient*innen mit und ohne HCC gibt. Eine Zusammenfassung der Ergebnisse ist in Tabelle 13 ersichtlich.

Tabelle 13: Zusammenfassung t-Test der mittleren Differenzen (REE_{IC} vs. REE_{EQ})

Leberzirrhose ohne HCC				
	∅ Differenz (REE _{IC} vs. REE _{EQ30}) in kcal	p-Wert	∅ Differenz (REE _{IC} vs. REE _{EQ35}) in kcal	p-Wert
komp	130,0	0.777	-230,0	0.713
dekomp	188,63		-165,1	
Leberzirrhose mit HCC				
	∅ Differenz (REE _{IC} vs. REE _{EQ25}) in kcal	p-Wert	∅ Differenz (REE _{IC} vs. REE _{EQ30}) in kcal	p-Wert
komp	290,8	0.406	-120,0	0.332
dekomp	578,3		257,0	

komp= Kompensation, dekomp= Dekompensation

5. Diskussion

In der Diskussion werden Unterkapitel vom Ergebnisteil übernommen, um eine bessere Übersicht zu gewährleisten.

5.1 REE_{IC} und Einfluss von HCC und Kompensationsstatus

Der durchschnittliche REE von Patient*innen mit Leberzirrhose ohne HCC beträgt 1728,1 (\pm 429,2) und mit HCC 1772,8 (\pm 345,7) kcal/d. Laut Vergleich der beiden Mittelwerte mit und ohne HCC gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied. Trotz dieses Ergebnisses ist es unklar, ob der Faktor einer zusätzlichen onkologischen Erkrankung – in dieser Studienpopulation das „HCC“ – oder der „Kompensationsstatus“ analysiert wurde oder ob es überhaupt einen Einfluss durch beide Faktoren gibt. Die geplante ANOVA, die beide Einflussfaktoren auf den REE_{IC} analysiert hätte, konnte aufgrund der Verteilung innerhalb der Gruppenfaktoren nicht durchgeführt werden. Aufgrund der Tatsache, dass 80% der Zirrhosepatient*innen ohne HCC dekompenziert (mittlere Child-Pugh-Score 9,1 \pm 1,7) und 75% der mit HCC kompensiert (mittlere Child-Pugh-Score 6,8 \pm 1,8) waren, ist es nicht möglich, zu differenzieren, welcher Faktor einen Einfluss auf den REE_{IC} haben konnte. Es wird vermutet, dass die Komponente der Dekompensation bei den Zirrhosepatient*innen ohne HCC und die Komponente der onkologischen Erkrankungen bei den Patient*innen mit HCC den REE ähnlich beeinflusst und somit zu keinen statistisch signifikanten Unterschied geführt hat. Laut Studien ist es bekannt, dass eine Dekompensation der Leberfunktion (75,96) und eine Zunahme des Child-Pugh-Scores (10) den Energiebedarf erhöhen kann. Aber auch Studien zum REE von onkologischen Patient*innen zeigen auf, dass eine Tumorerkrankung bei rund 50% zu einem erhöhten REE führen kann (16,19). Dass die Variablen „HCC“ und „Kompensationsstatus“ voneinander abhängig sind, zeigt neben dem Ergebnis des exakten Test nach Fisher, auch die klinische Praxis und somit auch die Studienpopulation. In diesem Studienkollektiv wurden hauptsächlich Patient*innen mit HCC, die zur TACE (transarterielle Chemoembolisation) stationär aufgenommen worden sind, eingeschlossen. Für diesen Eingriff ist eine kompensierte Leberzirrhose Voraussetzung. Eine fortgeschrittene Leberzirrhose, d.h. ein hoher Child-Pugh-Score stellt somit eine Kontraindikation für diesen Eingriff dar (97). Die in dieser Studie eingeschlossenen Patient*innen ohne HCC, waren entweder zur Evaluierung für eine LTX oder aufgrund akuter Verschlechterung der

Leberzirrhose stationär, waren größtenteils dekompenziert. Diese Abhängigkeit, dass der Großteil der Zirrhosepatient*innen ohne HCC dekompenziert und mit HCC kompensiert waren, war somit „natürlich“ bedingt durch die Gründe warum Patient*innen mit Leberzirrhose stationär aufgenommen werden.

Diese Abhängigkeit kann gegebenenfalls auch Erklärung für die Unterschiede im Gewicht bzw. dem BMI der beiden Gruppen (68,9kg und 22,5 kg/m² [ohne HCC] vs. 77,7kg und 25,5 kg/m² [mit HCC]) sein. Laut Studien ist die Prävalenz von Sarkopenie und der Mangelernährung bei höheren Schweregrad der Leberzirrhose signifikant höher (48,51), was sich mit dem niedrigeren Gewicht und BMI der Zirrhosepatient*innen ohne HCC und zu 80% Dekompensation decken könnte. Jedoch kann nur eine Vermutung aufgestellt werden, da Aussagen über das Gewicht bzw. den BMI nicht auf den Ernährungszustand umgelegt werden können. Dass ein hohes Gewicht oder ein hoher BMI keinen guten Ernährungszustand bedeuten muss, zeigt uns das mögliche Vorhandensein einer Sarkopenie bei übergewichtigen und adipösen Menschen – v.a. höheren Alters (98,99). Darüber hinaus kann vorhandener Aszites das Gewicht verfälschen.

Aber auch die Ätiologie für Leberzirrhose, insbesondere Alkohol, scheint keinen signifikanten Einfluss auf den REE zu haben. Auch hier ist nicht eindeutig, ob andere Faktoren den REE beeinflussen und somit sind keine klare Aussage möglich.

5.2 Unterschied zwischen TEE_{IC} und TEE_{EQ} und Einfluss von Kompensationsstatus

Um den TEE aus EQ-Formeln (TEE_{EQ}) mit TEE aus IC (TEE_{IC}) zu vergleichen, musste der TEE_{IC} berechnet werden. Hierfür wurde in dieser Studie bei beiden Gruppen der REE_{IC} mit dem Faktor 1,3 multipliziert. Für Patient*innen mit Leberzirrhose gibt es die Empfehlung von ESPEN, den REE mit den Faktor 1,3 zu multiplizieren (1). Bei der Gruppe mit HCC wurde der Faktor für PAL und der nahrungsinduzierten Thermogenese herangezogen. Da die Patient*innen hospitalisiert waren, wurde der PAL für immobile und bettlägerige Menschen (1,2 – 1,3) von 1,2 angenommen – und 0,1 für die nahrungsinduzierte Thermogenese addiert (29,30,100). Somit wurde für beide Gruppen derselbe Faktor verwendet. Hier stellt sich die Frage, ob die 80% der Zirrhosepatient*innen ohne und 25% mit HCC, aufgrund der Dekompensation ein geringeres Bewegungsausmaß hatten und somit ein niedrigerer PAL besser geeignet wäre. In Studien wird beschrieben, dass dekompensierte Leberzirrhosepatient*innen häufig eine reduzierte körperliche Aktivität aufweisen (11,14,47,65,67) und dies wahrscheinlich den erhöhten REE im TEE ausgleicht (3,8,71,76). Die Wahl eines geeigneten PAL ist zudem erschwert, da die Forschungsfrage zum Einfluss des Kompensationsstatus auf den REE (Kapitel 6.1) nicht adäquat beantwortet werden konnte und somit grundlegende Ergebnisse zur Annahme fehlen.

Für die Berechnung von TEE_{EQ} wurden das KG (unter Berücksichtigung von Aszites und Ödemen) mit den jeweiligen krankheitsspezifischen EQ-Formeln multipliziert. Die ESPEN empfiehlt bei Patient*innen im Krankenhaussetting, den BMI erst ab 30 kg/m^2 zu adaptieren (80). Es wurde bei 2 Zirrhosepatient*innen mit HCC und einem BMI zwischen 27 und 30 kg/m^2 ein höherer TEE_{EQ} aufgrund des Heranziehens des IST-Gewicht berechnet. Hier stellt sich die Frage, ob der BMI bereits ab 27 kg/m^2 adaptiert werden soll. Jedoch aufgrund des bereits diskutierten Aspektes der Mangelernährung bei Übergewicht/Adipositas und möglichen Therapienebenwirkungen (z.B. Appetitlosigkeit) bei Patient*innen mit HCC, wurde der BMI nicht adaptiert.

In der klinischen Praxis am LKH-Univ. Klinikum Graz werden EQ-Formeln für die Berechnung des TEE für Zirrhosepatient*innen (30 – 35 kcal/kg KG (1)) sowie onkologische Patient*innen (25 – 30 kcal/kg KG (25)) verwendet. In der Überprüfung, ob EQ-Formeln für Zirrhosepatient*innen ohne HCC eine akzeptable Abweichung zum Goldstandard der IC haben, unterschätzte der TEE_{EQ30} (mittlere Differenz 176 kcal/d) und überschätzte der TEE_{EQ35} (-178,1 kcal/d) den REE durch IC. Es lagen bei beiden Analysen 9 von 10 Messwerte im Toleranzbereich, was bedeutet, dass sich 90% der Messwerte im akzeptablen Bereich der Übereinstimmung zwischen den beiden Berechnungsmethoden befanden. Fraglich ist jedoch, wie klinisch relevant eine durchschnittliche Unterschätzung von 176 kcal/d und Überschätzung von 178,1 kcal/d sind. Wirkliche Daten dazu gibt es nur im Bereich der ICU (intensive care unit), wo klar definiert ist, welcher Bereich eine Unter- und Überernährung ist (< 70% und > 100% des TEE (101)). Es hat sich auch gezeigt, dass die Gruppe der Zirrhosepatient*innen ohne HCC einen EQ von 32,6 kcal/kg KG bezogen auf den TEE_{IC} haben. Dieses Ergebnis deckt sich mit Studienergebnissen, wo auch ein TEE mit 32 kcal/kg KG durch IC gemessen wurde (1,65,66). Aufgrund der Unter- und Überschätzung der beiden EQ-Formeln (30 und 35 kcal/kg KG) wird unterstrichen, dass das Verwenden einer sogenannten Range sich als vorteilhaft erweisen kann. Bestätigt wird dies durch den gemessenen EQ aus TEE_{IC} (32,6 kcal/kg KG) der Zirrhosepatient*innen ohne HCC. Da dieser nahezu in der Mitte der beiden EQ-Formeln liegt, kann für die klinische Praxis empfohlen werden, beide EQ-Formeln zu berechnen und sich je nach Gegebenheiten „einzupendeln“. Erfahrungen der Autorin zufolge, ist es bei manchen hospitalisierten Patient*innen aufgrund diverser Faktoren nur möglich, sich im unteren Bereich der Range einzuordnen und sich je nach Entwicklung der klinischen Gegebenheiten in den mittleren bzw. oberen Bereich zu steigern.

Bei den EQ-Formeln für Zirrhosepatient*innen mit HCC (25 und 30 kcal/kg) gab es ähnliche Ergebnisse. Auch hier unterschätzte der TEE_{EQ25} mit durchschnittlich 362,6 kcal/d und überschätzt der TEE_{EQ30} mit durchschnittlich 25,75 kcal/d den TEE_{IC} . Hier befinden sich alle 8 Messungen im Toleranzbereich und somit akzeptablen Bereich der Übereinstimmung zwischen den beiden Berechnungsmethoden (EQ vs. IC). Eine Überschätzung durch die EQ-Formel 30 kcal/kg KG von 25,75 kcal/d kann in der diätologischen Praxis als irrelevant eingestuft werden; hingegen ist eine Unterschätzung von 362,6 kcal/d durch EQ-

Formel 25 kcal/kg KG relevant. Eine bessere Eignung der EQ-Formel 30 kcal/kg KG konnte zudem durch den ermittelten EQ aus TEE_{IC} von 29,7 kcal/kg KG gezeigt werden. Dieser weist lediglich eine Abweichung von 0,3 kcal/kg KG auf die EQ-Formel 30 kcal/kg KG auf.

Aufgrund der Frage, wie klinisch relevant eine Abweichung zwischen TEE_{EQ} und dem Goldstandard TEE_{IC} ist, wurde eine prozentuelle (klinische) Abweichung von 15% durch die Autorin definiert. Diese Kalorienmenge entspricht bei dieser Studienpopulation im Durchschnitt 342,3 kcal/d und kann mit einer energiereichen Trinknahrung, die in der Praxis als Energieanreicherung eingesetzt wird, verglichen werden. Bei Leberzirrhosepatient*innen mit HCC führte der TEE_{EQ25} zu 50% zu einer Kalorienzufuhr unter 85% im Vergleich zum TEE_{IC} , was bisherige Schlussfolgerungen bestätigt. Im durch die Autorin definierten optimalen Bereich (85 – 115% des TEE_{IC}) befanden sich ca. 72% der TEE durch 30 kcal/kg KG des gesamten Studienkollektivs. Aber auch bei der EQ-Formel 35 kcal/kg KG für Zirrhosepatient*innen ohne HCC erzielten 80% den optimalen Bereich. Diese Ergebnisse unterstreichen die Annahme, dass für Zirrhosepatient*innen ohne HCC eine Range von 30 – 35 kcal/kg KG und für HCC eine die EQ-Formel von 30 kcal/kg KG herangezogen werden kann, wenn keine IC verfügbar ist.

Die generelle Frage ist, ob nicht für beide Patient*innenkollektive (Zirrhose mit und ohne HCC) ein EQ von 30 – 35 kcal/kg KG verwendet werden kann, da in beiden Fällen eine Leberzirrhose vorliegt. Diese Aussage ist jedoch erschwert, weil wir nicht wissen, ob die vorwiegende Kompensation der Zirrhosepatient*innen mit HCC den Energiebedarf verringert hat und somit eine gute Übereinstimmung mit 30 kcal/kg KG liefert. Eine Überernährung, im Sinne einer höheren Kalorienzufuhr als benötigt, ist in diesem Setting weniger ein Problem als auf der ICU (101)), wo die IC noch mehr etabliert ist. In einer aktuellen randomisierten kontrollierten Studie mit 104 alkoholbedingten Zirrhosepatient*innen führte eine aggressive Ernährung (40 – 45 kcal/kg KG) im Vergleich zur herkömmlichen Ernährung (35 – 40 kcal/kg KG) über 3 Monate zu einer Verbesserung des Ernährungszustandes und Verringerung von Aszites. Das langfristige Überleben war in beiden Gruppen ähnlich, obwohl eine höhere Kalorien- und Eiweißzufuhr das Überleben beeinflussen kann (102). Hier muss trotzdem auf BMI unter Berücksichtigung von Aszites und Ödemen geachtet

werden, im besten Falle in Kombination mit den Muskelstatus, da ja auch laut ESPEN keine erhöhte Kalorienzufuhr bei adipösen Zirrhosepatient*innen erfolgen soll (1).

Die Fragestellung, ob sich der Kompensationsstatus auf den Unterschied zwischen TEE_{IC} und TEE_{EQ} auswirkt, ist aufgrund der Abhängigkeit von den Faktoren „HCC“ und „Kompensationsstatus“ auch hier limitierend zu beantworten. Ein Vergleich der Mittelwerte der durchschnittlichen Differenzen (TEE_{EQ} vs. TEE_{IC}) zwischen kompensierten und dekompenzierten Leberzirrhosepatient*innen mit und ohne HCC, konnte keinen signifikanten Unterschied aufzeigen. Aber auch hier können aufgrund der Limitationen der Verteilung keine Aussagen getroffen werden.

5.3 Limitationen und Stärken

Einer der Limitationen dieser Studie ist die geringe Fallzahl. Die erschwerte Rekrutierung aufgrund diverser Faktoren konnten es der Studienautorin außerdem nicht ermöglichen, ihre geplante Fallzahl von mind. 25 Patient*innen zu erreichen. Durch die geringe Fallzahl ist die statistische Aussagekraft sowie Repräsentativität für Zirrhosepatient*innen mit und ohne HCC als gering anzusehen. Eine weitere Limitation ist die Wahl des PAL-Faktors bei der Berechnung des TEE aus IC. Hier wäre eine weitere Differenzierung je nach genauem Bewegungsausmaß (Physiotherapie, Patient*innentransport durch selbstständiges Gehen oder im Sitzwagen etc.) für weitere Untersuchungen wünschenswert. Die für die Autorin schwerwiegendste Limitation ist die ungünstige Verteilung innerhalb der Studienpopulation hinsichtlich der Einflussfaktoren „HCC“ und „Kompensationsstatus“, wodurch keine adäquate Beantwortung der Fragestellung möglich war. Diese „natürliche“ Verteilung der Studienpopulation und Abhängigkeit der beiden Faktoren, konnten keine Schlüsse über beide Einflussfaktoren auf den REE bzw. TEE geben, was bei weiteren Untersuchungen in der Planung berücksichtigt werden soll.

Zu den Stärken dieser Masterarbeit zählt die Aufarbeitung eines für Diätologen*Diätologinnen und Mediziner*innen relevanten Thema – der adäquaten Energiebedarfsberechnung von Zirrhosepatient*innen mit und ohne HCC. Aufgrund der hohen Prävalenz an Mangelernährung und Sarkopenie in diesem Patient*innenkollektiv ist es der Autorin von besonderer Bedeutung, hier die Wichtigkeit einer ernährungsmedizinischen Betreuung im multidisziplinären Team zu unterstreichen. Außerdem konnten wertvolle Daten zur Entscheidungshilfe für die klinische und tägliche Praxis von Diätologen*Diätologinnen generiert werden, um den Energiebedarf adäquat zu berechnen, wenn keine IC zur Verfügung steht.

6. Conclusio

Es können keine eindeutigen Aussagen getätigt werden, ob und wie sich der Kompensationsstatus und ein zusätzliches HCC auf den REE und TEE von Leberzirrhosepatient*innen auswirkt. Für solche Fragestellungen ist in der klinischen Praxis eine Messung des Energieumsatzes durch die IC empfohlen, um hier eine adäquate und individuelle Energieversorgung zu gewährleisten und dadurch einer Mangelernährung oder sogar Sarkopenie entgegenzuwirken.

Im Vergleich zur IC kann angenommen werden, dass sich die EQ-Formeln 30 – 35 kcal/kg KG für Patient*innen mit Leberzirrhose ohne HCC zur Energiebedarfsberechnung als zufriedenstellend erweisen. Insbesondere die Verwendung einer Range durch die EQ-Formeln bietet eine gute Möglichkeit, einen Zielbereich für den TEE zu ermitteln, in dem man den Patienten*die Patient*in je nach Gesamtsituation einordnen kann. Für Leberzirrhosepatient*innen mit zusätzlichem HCC deuten die Ergebnisse darauf hin, die EQ-Formel 30 kcal/kg KG zu verwenden, um eine inadäquate Energieversorgung zu vermeiden. Unter Monitoring der körperlichen Aktivität, etwaiger beeinflussender Faktoren, wie beispielsweise Fieber und den Gewichtsverlauf, kann die Energiebedarfsberechnung angepasst werden.

EQ-Formeln sind vor allem dann eine gute Möglichkeit, wenn zeitliche und finanzielle Ressourcen mangelhaft sind, welche für die IC gebraucht werden. Besteht jedoch die Möglichkeit einer Messung durch IC, ist diese immer vorzuziehen. Sie ermöglicht uns als Goldstandard die Messung des individuellen Energiebedarfs – angepasst an die derzeitige klinische Situation. Vor allem können Umstände, wie Stress und Fieber aus derzeitiger Literatur nicht gut quantifiziert, welche jedoch von der IC miterfasst werden. Darüber hinaus werden klinische Parameter wie der RQ gemessen, welcher Aussagen über die derzeitige Stoffwechsellage liefern und somit die ernährungsmedizinische Betreuung verbessern kann.

Studien mit einer besseren Verteilung innerhalb der Gruppenfaktoren sind notwendig, um Erkenntnisse zu den Einflussfaktoren „Dekompensation“ und eines zusätzlichen „HCC“ auf den Energiebedarf zu generieren. Darüber hinaus sind

Studien mit höherer Fallzahl erforderlich, um Ergebnisse dieser Pilotstudie zu bestätigen und Daten für die klinische Praxis von Mediziner*innen und Diätologen*Diätologinnen zu schaffen.

7. Literaturverzeichnis

1. Bischoff SC, Bernal W, Dasarathy S, Merli M, Plank LD, Schütz T et al. ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in liver disease. *Clin Nutr Edinb Scotl*. Dezember 2020;39(12):3533–62.
2. Iwasa M, Iwata K, Hara N, Hattori A, Ishidome M, Sekoguchi-Fujikawa N et al. Nutrition therapy using a multidisciplinary team improves survival rates in patients with liver cirrhosis. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif*. 2013;29(11–12):1418–21.
3. Laryea M, Watt KD, Molinari M, Walsh MJ, McAlister VC, Marotta PJ et al. Metabolic syndrome in liver transplant recipients: prevalence and association with major vascular events. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc*. August 2007;13(8):1109–14.
4. Müller MJ, Fenk A, Lautz HU, Selberg O, Canzler H, Balks HJ, u. a. Energy expenditure and substrate metabolism in ethanol-induced liver cirrhosis. *Am J Physiol*. März 1991;260(31):338-344.
5. Merli M, Riggio O, Romiti A, Ariosto F, Mango L, Pinto G et al. Basal energy production rate and substrate use in stable cirrhotic patients. *Hepatology*. 1990;12(1):106–12.
6. Hirsch S, de la Maza MP, Gattás V, Barrera G, Petermann M, Gotteland M et al. Nutritional support in alcoholic cirrhotic patients improves host defenses. *J Am Coll Nutr*. Oktober 1999;18(5):434–41.
7. McCullough AJ, Raguso C. Effect of cirrhosis on energy expenditure. *Am J Clin Nutr*. Juni 1999;69(6):1066–8.
8. Hipskind P, Glass C, Charlton D, Nowak D, Dasarathy S. Do Hand-held Calorimeters Have a Role in Assessment of Nutrition Needs in Hospitalized Patients? A Systematic Review of Literature. *Nutr Clin Pract Off Publ Am Soc Parenter Enter Nutr*. August 2011;26(4):426–33.
9. Müller MJ, Böttcher J, Selberg O, Weselmann S, Böker KH, Schwarze M et al. Hypermetabolism in clinically stable patients with liver cirrhosis. *Am J Clin Nutr*. Juni 1999;69(6):1194–201.
10. Teramoto A, Yamanaka-Okumura H, Urano E, Nakamura-Kutsuzawa T, Sugihara K, Katayama T et al. Comparison of measured and predicted energy expenditure in patients with liver cirrhosis. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2014;23(2):197–204.

11. Greco AV, Mingrone G, Benedetti G, Capristo E, Tataranni PA, Gasbarrini G. Daily energy and substrate metabolism in patients with cirrhosis. *Hepatology* Baltim Md. Februar 1998;27(2):346–50.
12. Peng S, Plank L, McCall J, Gillanders L, McIlroy K, Gane E. Body composition, muscle function, and energy expenditure in patients with liver cirrhosis: A comprehensive study. *Am J Clin Nutr*. Mai 2007;85:1257–66.
13. Prieto-Frías C, Conchillo M, Payeras M, Iñarrairaegui M, Davola D, Frühbeck G et al. Factors related to increased resting energy expenditure in men with liver cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. Februar 2016;28(2):139.
14. Guglielmi FW, Panella C, Buda A, Budillon G, Caregaro L, Clerici C et al. Nutritional state and energy balance in cirrhotic patients with or without hypermetabolism. Multicentre prospective study by the „Nutritional Problems in Gastroenterology“ Section of the Italian Society of Gastroenterology (SIGE). *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver*. September 2005;37(9):681–8.
15. Leberzellkrebs (HCC) Krebserkrankungen Die Leber [Internet]. [zitiert 20. Mai 2023]. Verfügbar unter: <https://lebertransplantation.eu/die-leber/krebserkrankungen/leberzellkrebs-hcc#:~:text=Ungef%C3%A4hr%2080%25%20aller%20hepatozellul%C3%A4ren%20Karzinome,%2D%206%20%25%20pro%20Jahr>
16. Bosaeus I, Daneryd P, Svanberg E, Lundholm K. Dietary intake and resting energy expenditure in relation to weight loss in unselected cancer patients. *Int J Cancer*. August 2001;93(3):380–3.
17. Lieffers JR, Mourtzakis M, Hall KD, McCargar LJ, Prado CMM, Baracos VE. A visceraally driven cachexia syndrome in patients with advanced colorectal cancer: contributions of organ and tumor mass to whole-body energy demands. *Am J Clin Nutr*. April 2009;89(4):1173–9.
18. Wu J, Huang C, Xiao H, Tang Q, Cai W. Weight loss and resting energy expenditure in male patients with newly diagnosed esophageal cancer. *Nutr* Burbank Los Angel Cty Calif. 2013;29(11–12):1310–4.
19. Cao D xing, Wu G hao, Zhang B, Quan Y jun, Wei J, Jin H et al. Resting energy expenditure and body composition in patients with newly detected cancer. *Clin Nutr*. Februar 2010;29(1):72–7.
20. Chen WJ, Chung YC. Energy expenditure in patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer*. 1994;73(3):590–5.

21. Knox LS, Crosby LO, Feurer ID, Buzby GP, Miller CL, Mullen JL. Energy expenditure in malnourished cancer patients. *Ann Surg.* Februar 1983;197(2):152–62.
22. Ceolin Alves AL, Zuconi CP, Correia MI. Energy Expenditure in Patients With Esophageal, Gastric, and Colorectal Cancer. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* Mai 2016;40(4):499–506.
23. Henz AC, Marroni CA, da Silva DM, Teixeira JM, Silveira TT, Ferreira S et al. Resting energy expenditure in cirrhotic patients with and without hepatocellular carcinoma. *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* Januar 2021;12(1):1–12.
24. Purcell SA, Elliott SA, Baracos VE, Chu QSC, Prado CM. Key determinants of energy expenditure in cancer and implications for clinical practice. *Eur J Clin Nutr.* November 2016;70(11):1230–8.
25. Muscaritoli M, Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, et al. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer. *Clin Nutr.* Mai 2021;40(5):2898–913.
26. Arends J, Baracos V, Bertz H, Bozzetti F, Calder PC, Deutz NEP et al. ESPEN expert group recommendations for action against cancer-related malnutrition. *Clin Nutr.* Oktober 2017;36(5):1187–96.
27. Limon-Miro AT, Jackson CD, Eslamparast T, Yamanaka-Okumura H, Plank LD, Henry CJ et al. Predicted estimates of resting energy expenditure have limited clinical utility in patients with cirrhosis. *J Hepatol.* Juli 2022;77(1):98–107.
28. Caillet P, Liuu E, Simon AR, Bonnefoy M, Guerin O, Berrut G et al. Association between cachexia, chemotherapy and outcomes in older cancer patients: A systematic review. *Clin Nutr.* Dezember 2017;36(6):1473–82.
29. Kreymann KG. Energiehaushalt. In: Biesalski HK, Bischoff SC, Pirlich M, Weimann A, Herausgeber. *Ernährungsmedizin.* 5. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2018. S. 78–82.
30. Energiegehalt - Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. SH [Internet]. [zitiert 21. Mai 2023]. Verfügbar unter: <https://www.dge-sh.de/energiegehalt.html>
31. Oshima T, Berger MM, Waele ED, Guttormsen AB, Heidegger CP, Hiesmayr M et al. Indirect calorimetry in nutritional therapy. A position paper by the ICALIC study group. *Clin Nutr.* Juni 2017;36(3):651–62.

32. Singer P, Singer J. Clinical Guide for the Use of Metabolic Carts: Indirect Calorimetry--No Longer the Orphan of Energy Estimation. *Nutr Clin Pract Off Publ Am Soc Parenter Enter Nutr*. Februar 2016;31(1):30–8.
33. Barcellos PS, Borges N, Torres DPM. Resting energy expenditure in cancer patients: Agreement between predictive equations and indirect calorimetry. *Clin Nutr ESPEN*. April 2021;42:286–91.
34. Korenaga K, Korenaga M, Teramoto F, Suzuki T, Nishina S, Sasaki K et al. Clinical usefulness of non-protein respiratory quotient measurement in non-alcoholic fatty liver disease. *Hepato Res*. 2013;43(12):1284–94.
35. Nishikawa H, Yoh K, Enomoto H, Iwata Y, Kishino K, Shimono Y et al. Factors Associated With Protein-energy Malnutrition in Chronic Liver Disease. *Medicine (Baltimore)*. Januar 2016;95(2):2442.
36. HEPAHEALTH Project Report [Internet]. EASL-The Home of Hepatology. [zitiert 21. Mai 2023]. Verfügbar unter: <https://easl.eu/publication/hepahealth-project-report/>
37. Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. *The Lancet*. Mai 2014;383(9930):1749–61.
38. Akinyemiju T, Abera S, Ahmed M, Alam N, Alemayohu MA, Allen C et al. The Burden of Primary Liver Cancer and Underlying Etiologies From 1990 to 2015 at the Global, Regional, and National Level. *JAMA Oncol*. Dezember 2017;3(12):1683–91.
39. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*. Dezember 2012;380(9859):2095–128.
40. Asrani SK, Devarbhavi H, Eaton J, Kamath PS. Burden of liver diseases in the world. *J Hepatol*. Januar 2019;70(1):151–71.
41. Tapper EB, Parikh ND. Mortality due to cirrhosis and liver cancer in the United States, 1999-2016: observational study. *BMJ*. Juli 2018;362:2817.
42. Pschyrembel Online | Leberzirrhose [Internet]. [zitiert 21. Mai 2023]. Verfügbar unter: <https://www.pschyrembel.de/Leberzirrhose/KOCNR>
43. Angeli P, Bernardi M, Villanueva C, Francoz C, Mookerjee RP, Trebicka J, et al. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. August 2018;69(2):406–60.

44. Pschyrembel Online | Child-Pugh [Internet]. [zitiert 21. Mai 2023]. Verfügbar unter: <https://www.pschyrembel.de/Child-Pugh/K04R4/doc/>
45. Pschyrembel Online | MELD-Score [Internet]. [zitiert 21. Mai 2023]. Verfügbar unter: <https://www.pschyrembel.de/MELD-Score/K0QR7/doc/>
46. Pschyrembel Online | MELD-Score (Model of End Stage Liver Disease) [Internet]. [zitiert 21. Mai 2023]. Verfügbar unter: [https://www.pschyrembel.de/MELD-Score%20\(Model%20of%20End%20Stage%20Liver%20Disease\)/webpages--klassifikationen---MELDScore/doc/](https://www.pschyrembel.de/MELD-Score%20(Model%20of%20End%20Stage%20Liver%20Disease)/webpages--klassifikationen---MELDScore/doc/)
47. Dasarathy S, Merli M. Sarcopenia from mechanism to diagnosis and treatment in liver disease. *J Hepatol.* Dezember 2016;65(6):1232–44.
48. Henkel AS, Buchman AL. Nutritional support in patients with chronic liver disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* April 2006;3(4):202–9.
49. Tantai X, Liu Y, Yeo YH, Praktijnjo M, Mauro E, Hamaguchi Y et al. Effect of sarcopenia on survival in patients with cirrhosis: A meta-analysis. *J Hepatol.* März 2022;76(3):588–99.
50. Traub J, Reiss L, Aliwa B, Stadlbauer V. Malnutrition in Patients with Liver Cirrhosis. *Nutrients.* Februar 2021;13(2):540.
51. Nutritional status in cirrhosis. Italian Multicentre Cooperative Project on Nutrition in Liver Cirrhosis. *J Hepatol.* September 1994;21(3):317–25.
52. Borhofen SM, Gerner C, Lehmann J, Fimmers R, Görtzen J, Hey B et al. The Royal Free Hospital-Nutritional Prioritizing Tool Is an Independent Predictor of Deterioration of Liver Function and Survival in Cirrhosis. *Dig Dis Sci.* Juni 2016;61(6):1735–43.
53. Pschyrembel Online | Primäres Leberzellkarzinom [Internet]. [zitiert 21. Mai 2023]. Verfügbar unter: <https://www.pschyrembel.de/Prim%C3%A4res%20Leberzellkarzinom/K0CNP>
54. El-Serag HB. Epidemiology of Viral Hepatitis and Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology.* Mai 2012;142(6):1264-1273.e1.
55. Hepatozelluläres Karzinom - Wissen @ AMBOSS [Internet]. [zitiert 21. Mai 2023]. Verfügbar unter: https://www.amboss.com/de/wissen/Hepatozelluläres_Karzinom

56. 40-austria-fact-sheets.pdf [Internet]. [zitiert 21. Mai 2023]. Verfügbar unter: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/40-austria-fact-sheets.pdf>
57. White DL, Thrift AP, Kanwal F, Davila J, El-Serag HB. Incidence of Hepatocellular Carcinoma in All 50 United States, From 2000 Through 2012. *Gastroenterology*. März 2017;152(4):812-820.e5.
58. Bosetti C, Levi F, Boffetta P, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. Trends in mortality from hepatocellular carcinoma in Europe, 1980-2004. *Hepatology*. 2008;48(1):137–45.
59. Glass C, Hipskind P, Cole D, Lopez R, Dasarathy S. Handheld calorimeter is a valid instrument to quantify resting energy expenditure in hospitalized cirrhotic patients: a prospective study. *Nutr Clin Pract Off Publ Am Soc Parenter Enter Nutr*. Oktober 2012;27(5):677–88.
60. Glass C, Hipskind P, Tsien C, Malin SK, Kasumov T, Shah SN et al. Sarcopenia and a physiologically low respiratory quotient in patients with cirrhosis: a prospective controlled study. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. März 2013;114(5):559–65.
61. Dasarathy S. Nutrition and Alcoholic Liver Disease: Effects of Alcoholism on Nutrition, Effects of Nutrition on Alcoholic Liver Disease, and Nutritional Therapies for Alcoholic Liver Disease. *Clin Liver Dis*. August 2016;20(3):535–50.
62. Dasarathy S. Cause and management of muscle wasting in chronic liver disease. *Curr Opin Gastroenterol*. Mai 2016;32(3):159–65.
63. Dasarathy J, McCullough AJ, Dasarathy S. Sarcopenia in Alcoholic Liver Disease: Clinical and Molecular Advances. *Alcohol Clin Exp Res*. August 2017;41(8):1419–31.
64. Tajika M, Kato M, Mohri H, Miwa Y, Kato T, Ohnishi H et al. Prognostic value of energy metabolism in patients with viral liver cirrhosis. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif*. März 2002;18(3):229–34.
65. Nielsen K, Kondrup J, Martinsen L, Døssing H, Larsson B, Stilling B et al. Long-term oral refeeding of patients with cirrhosis of the liver. *Br J Nutr*. Oktober 1995;74(4):557–67.
66. Nielsen K, Kondrup J, Martinsen L, Stilling B, Wikman B. Nutritional assessment and adequacy of dietary intake in hospitalized patients with alcoholic liver cirrhosis. *Br J Nutr*. Mai 1993;69(3):665–79.

67. Riggio O, Angeloni S, Ciuffa L, Nicolini G, Attili AF, Albanese C et al. Malnutrition is not related to alterations in energy balance in patients with stable liver cirrhosis. *Clin Nutr Edinb Scotl*. Dezember 2003;22(6):553–9.
68. Perseghin G, Mazzaferro V, Benedini S, Pulvirenti A, Coppa J, Regalia E, et al. Resting energy expenditure in diabetic and nondiabetic patients with liver cirrhosis: relation with insulin sensitivity and effect of liver transplantation and immunosuppressive therapy. *Am J Clin Nutr*. September 2002;76(3):541–8.
69. Campillo B, Bories PN, Devanlay M, Sommer F, Wirquin E, Fouet P. The thermogenic and metabolic effects of food in liver cirrhosis: consequences on the storage of nutrients and the hormonal counterregulatory response. *Metabolism*. Mai 1992;41(5):476–82.
70. DeLissio M, Goodyear LJ, Fuller S, Krawitt EL, Devlin JT. Effects of treadmill exercise on fuel metabolism in hepatic cirrhosis. *J Appl Physiol*. Januar 1991;70(1):210-5.
71. Müller MJ, Dettmer A, Tettenborn M, Radoch E, Fichter J, Wanger TOF et al. Metabolic, endocrine, haemodynamic and pulmonary responses to different types of exercise in individuals with normal or reduced liver function. *Eur J Appl Physiol*. September 1996;74(3):246–57.
72. Levine JA, Harris MM, Morgan MY. Energy expenditure in chronic alcohol abuse. *Eur J Clin Invest*. September 2000;30(9):779–86.
73. Green JH, Bramley PN, Losowsky MS. Are patients with primary biliary cirrhosis hypermetabolic? a comparison between patients before and after liver transplantation and controls. *Hepatology*. 1991;14(3):464–72.
74. Madden AM, Morgan MY. Resting energy expenditure should be measured in patients with cirrhosis, not predicted. *Hepatology*. 1999;30(3):655–64.
75. Dolz C, Raurich JM, Ibáñez J, Obrador A, Marsé P, Gayá J. Ascites increases the resting energy expenditure in liver cirrhosis. *Gastroenterology*. März 1991;100(3):738–44.
76. Kondrup J, Müller MJ. Energy and protein requirements of patients with chronic liver disease. *J Hepatol*. Juli 1997;27(1):239–47.
77. Harris JA, Benedict FG. A Biometric Study of Human Basal Metabolism. *Proc Natl Acad Sci U S A*. Dezember 1918;4(12):370–3.
78. Schofield WN. Predicting basal metabolic rate, new standards and review of previous work. *Hum Nutr Clin Nutr*. 1985;29(1):5-41.

79. Müller MJ, Bosy-Westphal A, Klaus S, Kreymann G, Lührmann PM, Neuhäuser-Berthold M et al. World Health Organization equations have shortcomings for predicting resting energy expenditure in persons from a modern, affluent population: generation of a new reference standard from a retrospective analysis of a German database of resting energy expenditure. *Am J Clin Nutr.* November 2004;80(5):1379–90.
80. Thibault R, Abbasoglu O, Ioannou E, Meija L, Ottens-Oussoren K, Pichard C, et al. ESPEN guideline on hospital nutrition. *Clin Nutr.* Dezember 2021;40(12):5684–709.
81. Eslamparast T, Vandermeer B, Raman M, Gramlich L, Den Heyer V, Belland D et al. Are Predictive Energy Expenditure Equations Accurate in Cirrhosis? *Nutrients.* Februar 2019;11(2):334.
82. Lee SJ, Lee HJ, Jung YJ, Han M, Lee SG, Hong SK. Comparison of Measured Energy Expenditure Using Indirect Calorimetry vs Predictive Equations for Liver Transplant Recipients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* Mai 2021;45(4):761–7.
83. Belarmino G, Singer P, Gonzalez MC, Machado NM, Cardinelli CS, Barcelos S et al. Prognostic value of energy expenditure and respiratory quotient measuring in patients with liver cirrhosis. *Clin Nutr Edinb Scotl.* August 2019;38(4):1899–904.
84. Souza MTP, Singer P, Ozorio GA, Rosa VM, Alves MMF, Mendoza López RV et al. Resting energy expenditure and body composition in patients with head and neck cancer: An observational study leading to a new predictive equation. *Nutrition.* Juli 2018;51–52:60–5.
85. Pirat A, Tucker AM, Taylor KA, Jinnah R, Finch CG, Canada TD et al. Comparison of measured versus predicted energy requirements in critically ill cancer patients. *Respir Care.* April 2009;54(4):487–94.
86. McClave SA, DiBaise JK, Mullin GE, Martindale RG. ACG Clinical Guideline: Nutrition Therapy in the Adult Hospitalized Patient. *Am J Gastroenterol.* März 2016;111(3):315–34; quiz 335.
87. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. *J Hepatol.* Januar 2019;70(1):172–93.
88. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, Cordoba J, Ferenci P, Mullen KD et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European

Association for the Study of the Liver. *Hepatology* Baltim Md. August 2014;60(2):715–35.

89. Amodio P, Bemeur C, Butterworth R, Cordoba J, Kato A, Montagnese S et al. The nutritional management of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism Consensus. *Hepatology* Baltim Md. Juli 2013;58(1):325–36.
90. Hauner H, Beyer-Reiners E, Bischoff G, Breidenassel C, Ferschke M, Gebhardt A et al. Leitfaden Ernährungstherapie in Klinik und Praxis (LEKuP). *Aktuelle Ernährungsmedizin*. Dezember 2019;44(06):384–419.
91. Arends J, Bertz H, Bischoff S, Fietkau R, Herrmann H, Holm E et al. S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin e. V. (DGEM) in Kooperation mit der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e. V. (DGHO), der Arbeitsgemeinschaft „Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin“ der Deutschen Krebsgesellschaft (ASORS) und der Österreichischen Arbeitsgemeinschaft für klinische Ernährung (AKE). *Aktuelle Ernährungsmedizin*. November 2015;40(05):1–74.
92. Ye XJ, Ji YB, Ma BW, Huang DD, Chen WZ, Pan ZY et al. Comparison of three common nutritional screening tools with the new European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) criteria for malnutrition among patients with geriatric gastrointestinal cancer: a prospective study in China. *BMJ Open*. April 2018;8(4):e019750.
93. Lai JC, Tandon P, Bernal W, Tapper EB, Ekong U, Dasarathy S et al. Malnutrition, Frailty, and Sarcopenia in Patients With Cirrhosis: 2021 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* Baltim Md. September 2021;74(3):1611–44.
94. Siervo M, Bertoli S, Battezzati A, Wells JC, Lara J, Ferraris C et al. Accuracy of predictive equations for the measurement of resting energy expenditure in older subjects. *Clin Nutr*. August 2014;33(4):613–9.
95. LKH Graz: Jedes sechste Bett bereits gesperrt. steiermark.ORF.at [Internet]. [zitiert 21. Mai 2023]. Verfügbar unter: <https://steiermark.orf.at/stories/3203545/>
96. Müller MJ, Böker KH, Selberg O. Are patients with liver cirrhosis hypermetabolic? *Clin Nutr Edinb Scotl*. Juni 1994;13(3):131–44.
97. Pschyrembel Online | Transarterielle Chemoembolisation [Internet]. [zitiert 21. Mai 2023]. Verfügbar unter: <https://www.pschyrembel.de/Transarterielle%20Chemoembolisation/K0QM8>

98. Purcell SA, Mackenzie M, Barbosa-Silva TG, Dionne IJ, Ghosh S, Siervo M, et al. Prevalence of Sarcopenic Obesity Using Different Definitions and the Relationship With Strength and Physical Performance in the Canadian Longitudinal Study of Aging. *Front Physiol.* Januar 2021;11:583825.
99. Wagenaar CA, Dekker LH, Navis GJ. Prevalence of sarcopenic obesity and sarcopenic overweight in the general population: The lifelines cohort study. *Clin Nutr Edinb Scotl.* Juni 2021;40(6):4422–9.
100. Bendavid I, Lobo DN, Barazzoni R, Cederholm T, Coëffier M, de van der Schueren M et al. The centenary of the Harris-Benedict equations: How to assess energy requirements best? Recommendations from the ESPEN expert group. *Clin Nutr Edinb Scotl.* März 2021;40(3):690–701.
101. Singer P, Blaser AR, Berger MM, Alhazzani W, Calder PC, Casaer MP et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr Edinb Scotl.* Februar 2019;38(1):48–79.
102. Kalal C, Benjamin J, Shasthry V, Kumar G, Sharma MK, Joshi YK, u. a. Effect of long-term aggressive nutrition therapy on survival in patients with alcohol-related cirrhosis: A randomized controlled trial. *Indian J Gastroenterol.* 1. Februar 2022;41(1):52

8. Anhang

Meldung

Formular für die Meldung von Amendments, SAEs, SUSARs
und für sonstige Mitteilungen an österreichische Ethik-Kommissionen.

Version 5.1 vom 25.08.2006

Bitte immer die *aktuelle* Version verwenden (<http://ethikkommissionen.at>)!

Adresse der Ethikkommission (optional)

Ethikkommission
Medizinische Universität Graz
Auenbruggerplatz 2
8036 Graz
Österreich

Raum für Eingangsstempel, etc.

Bitte Freilassen!

MITTEILUNG

an folgende österreichische Ethik-Kommissionen:

Ethik-Kommission	EK-Nummer	Datum des Votums	Prüfer
EK der Medizinischen Universität Graz	29-280 ex 16/17	24.03.2017	Prof PD Dr. Stadlbauer Köllner, MBA

1.1 MELDUNG einer PROTOKOLLÄNDERUNG (AMENDMENT)

Begründen Sie die vorgenommenen Protokolländerungen. Legen Sie ein Exemplar, sowie eine Liste der vorgenommenen Änderungen bei.
Machen Sie exakte Angaben über die Bezeichnung des Amendments (falls erforderlich).

1.2 MELDUNG eines SCHWERWIEGENDEN UNERWÜNSCHTEN EREIGNISSES (SAE), bzw. SADE *

1.3 MELDUNG einer MUTMASSLICHEN UNERWARTETEN SCHWERWIEGENDEN NEBENWIRKUNG (SUSAR) *

* Ergeben sich daraus für Ihr Projekt Konsequenzen? Geben Sie eine Stellungnahme dazu ab!
Legen Sie eine Kopie der Meldung an das Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen bei (wenn zutreffend).

1.4 SONSTIGE MITTEILUNG

2. Angaben zum Forschungsprojekt (EK-Nummer bitte in die obige Tabelle eintragen):

2.1 Projekttitel (Kurzbezeichnung):

"Microbiome and sarcopenia in patients with liver cirrhosis"

2.2 Protokollnummer (falls vorhanden): V8

3. Begründung/Stellungnahme/Mitteilung:

Im Rahmen ihrer Masterarbeit mit dem Arbeitstitel *Anwendung der Indirekten Kalorimetrie zur Messung des Energieumsatzes von Patient*innen mit Leberzirrhose mit/ohne hepatozellulären Karzinom und Vergleich mit Energiequotient-Formeln aus der klinischen Praxis* wird Frau Reiss, BSc bei 25-30 Patient*innen eine einmalige Messung der indirekten Kalorimetrie durchführen. Ziel ist es dabei, im Sinne der Grundlagenforschung Erkenntnisse hinsichtlich des Energieumsatzes von Patient*innen mit Leberzirrhose zu gewinnen und diese mit Energiebedarfsberechnungs-Formeln aus der klinischen Praxis zu vergleichen. Darüber hinaus können Erkenntnisse für die Energiebedarfsberechnung von dekompensierten Leberzirrhosepatient*innen sowie mit zusätzlichem hepatozellulären Karzinom gewonnen werden.

4. Unterschrift



.....
Unterschrift (Prüfer/in bzw. Antragsteller/in)

15.9.2022

.....
Datum



FOLGEVOTUM
gültig bis 24.03.2023

EK-Nummer: 29-280 ex 16/17
1082-2017

Studientitel: Microbiome and sarcopenia in patients with liver cirrhosis

Prüfer: Assoz. Prof. PD Dr. med. Vanessa Stadlbauer-Köllner
Medizinische Universität Graz

Sponsor: Medizinische Universität Graz

Ansprechpartner: Assoz. Prof. Dr. Vanessa Stadlbauer-Köllner, 8010 Graz, Auenbruggerplatz 15

CRO: -

Antragsteller: Medizinische Universität Graz

Ansprechpartner: BSc Nicole Feldbacher, 8036 Graz, Auenbruggerplatz 15

Die o.a. Studie wurde von der Ethikkommission erstmals im 'expedited Review' am 02.03.2017 behandelt. Die Ethikkommission ist zu folgendem Schluss gekommen:

Es besteht kein Einwand gegen die Durchführung der Studie in der vorliegenden Form.

Kommissionsmitglieder, die für diesen Tagesordnungspunkt als befangen anzusehen waren und daher gemäß Geschäftsordnung an der Entscheidungsfindung und Abstimmung nicht teilgenommen haben: keine

Zur Beurteilung vorliegende Dokumente:

Dokumente eingegangen am 10.02.2017, begutachtet im 'expedited Review' am 02.03.2017

✓ Antragsformular ECS Unterschriftenseiten	10.02.2017
✓ Antragsformular ECS	10.02.2017
Originalprotokoll Studyprotocol V1 1	09.02.2017
Informed Consent Form IC_20160107 01	07.01.2017
✓ Conflict of Interest Erklärung Interessenskonflikte_microbiome_study.doc Kopie 01	05.01.2017
✓ CV CV_Julia Haberl 01	04.01.2017
✓ CV Lebenslauf_schmerboeck 1	10.02.2017
✓ CV CV_Stadlbauer-Köllner_29062016_englisch 01	05.01.2017
✓ CV CV_Horvath_2017[1] 1	10.02.2017
✓ CV CV_Leber_EN-KLIF 1	09.02.2017
✓ CV LEBENSLAUF Eibisberger_11012017 1	16.01.2017
✓ CV CV_Zollner 24-1-17.doc 01	24.01.2017
✓ Sonstiges: Tellermonitoring_Studie_20170110 01	11.01.2017
✓ Sonstiges: Anschreiben_microbiom_study.doc Kopie 01	05.01.2017
✓ Sonstiges: Microbiome_SF36 01	04.01.2017
✓ Sonstiges: CLDQ Fragebogen 01	06.01.2017

Dokumente eingegangen am 06.03.2017, begutachtet im 'expedited Review' am 24.03.2017

✓ Originalprotokoll 2	06.03.2017
✓ Informed Consent Form 2.1	06.03.2017

Dokumente eingegangen am 02.05.2017, begutachtet im 'expedited Review' am 05.05.2017	
✓ Originalprotokoll 3	02.05.2017
✓ Informed Consent Form 3	01.05.2017
✓ Sonstiges: EK-Meldeformular	02.05.2017
Dokumente eingegangen am 01.12.2017, begutachtet im 'expedited Review' am 07.12.2017	
✓ Originalprotokoll 3	01.12.2017
✓ Sonstiges: EK-Meldeformular	01.12.2017
Dokumente eingegangen am 17.01.2018, begutachtet im 'expedited Review' am 07.02.2018	
✓ Werbematerial Inserattext - Newsletter Med.Uni Graz	17.01.2018
Dokumente eingegangen am 27.03.2018, begutachtet im 'expedited Review' am 04.04.2018	
✓ Zwischenbericht	27.03.2018
Dokumente eingegangen am 07.10.2018, begutachtet im 'expedited Review' am 24.10.2018	
✓ Originalprotokoll 5	05.10.2018
✓ Informed Consent Form 4	07.10.2018
✓ Sonstiges: EK-Meldeformular	07.05.2018
Dokumente eingegangen am 01.03.2019, begutachtet im 'expedited Review' am 08.03.2019	
✓ Zwischenbericht	01.03.2019
Dokumente eingegangen am 03.08.2019, begutachtet im 'expedited Review' am 16.08.2019	
✓ Originalprotokoll 6	03.08.2019
✓ Sonstiges: EK-Meldeformular	03.08.2019
Dokumente eingegangen am 21.10.2019, begutachtet im 'expedited Review' am 31.10.2019	
✓ Informed Consent Form 5	17.10.2019
✓ Sonstiges: EK-Meldeformular	21.10.2019
Dokumente eingegangen am 06.12.2019, begutachtet im 'expedited Review' am 23.12.2019	
✓ CV Mitarbeiter Hinzlage	05.12.2019
✓ Sonstiges: EK-Meldeformular - neuer Mitarbeiter	06.12.2019
Dokumente eingegangen am 14.01.2020, begutachtet im 'expedited Review' am 24.01.2020	
✓ CV Mitarbeiter Feldbacher	13.01.2019
✓ Sonstiges: EK-Meldeformular - neuer Mitarbeiter	13.01.2020
Dokumente eingegangen am 24.03.2020 (in der nächsten Begutachtung mitbegutachtet)	
✓ Originalprotokoll 7	24.03.2020
Informed Consent Form 6	24.03.2020
✓ Sonstiges: EK-Meldeformular - Fallzahlerhöhung	24.03.2020
Dokumente eingegangen am 28.03.2020, begutachtet im 'expedited Review' am 15.04.2020	
✓ Informed Consent Form 6	24.03.2020
✓ Zwischenbericht	28.03.2020
Dokumente eingegangen am 11.09.2020, begutachtet im 'expedited Review' am 24.09.2020	
✓ CV Mitarbeiter Purcell	10.09.2020
✓ CV Mitarbeiter Odler	25.08.2020
✓ Sonstiges: EK-Meldeformular	11.09.2020
Dokumente eingegangen am 24.03.2021, begutachtet im 'expedited Review' am 07.04.2021	
✓ Zwischenbericht	24.03.2021
Dokumente eingegangen am 25.03.2022, begutachtet im 'expedited Review' am 06.04.2022	
✓ Zwischenbericht	25.03.2022
Dokumente eingegangen am 08.04.2022, begutachtet im 'expedited Review' am 19.05.2022	
✓ Originalprotokoll 8	25.03.2022
✓ Werbematerial Plakat 1	03.04.2022
✓ CV Mitarbeiter Schwarz	10.03.2022
✓ CV Mitarbeiter Hoffmann	14.03.2022
✓ Sonstiges: EK-Meldeformular	05.04.2022
✓ Sonstiges: Interviewleitfaden 1	03.04.2022
✓ Sonstiges: Einladungsschreiben 1	03.04.2022

Dokumente eingegangen am 15.09.2022, begutachtet im 'expedited Review' am 05.10.2022

✓ Originalprotokoll 9	15.09.2022
✓ Case Report Form 3.0, undatiert	
✓ CV Mitarbeiter Reiss	14.09.2022
✓ Sonstiges: EK-Meldeformular - neuer Mitarbeiter	15.09.2022
✓ Sonstiges: EK-Meldeformular - Amendment	15.09.2022

Datum Erstvotum: 24.03.2017

Die Ethikkommission geht - rechtlich unverbindlich - davon aus, dass es sich um keine klinische Prüfung nach AMG bzw. MPG handelt.

Es handelt sich um eine Studie im Rahmen einer Dissertation.

Das Votum der Ethikkommission berührt in keiner Weise die alleinige Verantwortung der Prüferin / des Prüfers / der Prüfer für die ordnungsgemäße Durchführung der Studie unter Einhaltung aller einschlägiger gesetzlicher Bestimmungen und Richtlinien.

Weiters machen wir darauf aufmerksam, dass der Kommission unverzüglich zu melden sind:

- Abweichungen vom Protokoll aus Sicherheitsgründen oder Protokolländerungen
- Änderungen, die das Risiko der Teilnehmer/-innen erhöhen oder die Durchführung der Studie wesentlich beeinflussen
- Mutmaßliche unerwartete schwerwiegende Nebenwirkungen - SUSARs (AMG-Studien ab 1.5.2004) oder schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - SAEs (andere Studien)
- Jegliche Information über sonstige Umstände, die die Sicherheit der Teilnehmer/-innen oder die Durchführung der Studie beeinträchtigen können

zusätzliche Auflagen: Die behördlich vorgeschriebenen Maßnahmen hinsichtlich der COVID-19 Pandemie müssen beachtet werden. Der Prüfer und der Sponsor müssen in ihrem jeweiligen Wirkungskreis unter allfälliger Beachtung von Leitlinien gewährleisten, dass keine zur Bekämpfung der Pandemie benötigten Ressourcen gebunden werden bzw. ausreichend Personal vorhanden ist und die TeilnehmerInnen durch ihre Studienteilnahme keiner zusätzlichen Infektionsgefahr ausgesetzt werden.

Graz, 05. Oktober 2022

Univ. Prof. DI Dr. Josef Haas
Vorsitzender

Univ. Prof. Dr. Hans Peter Dimai
Stv. Vorsitzender

Achtung: Bitte bei allen das Projekt betreffende Schreiben oder telefonischen Anfragen die EK-Nummer angeben!

EK-Nummer: 29-280 ex 16/17

Votum (05.10.2022)

Seite 3 von 3

Medizinische Universität Graz, Auenbruggerplatz 2, A-8036 Graz. www.medunigraz.at

Rechtsform: Juristische Person öffentlichen Rechts gem. UG 2002. Information: Mittelungsblatt der Universität, UID: ATU 575 111 79. Bankverbindung: Raiffeisen Landesbank Steiermark IBAN: AT44380000000049310, BIC: RZSTAT20