

Aus der  
I. Medizinischen Klinik und Poliklinik  
der Universitätsmedizin der Johannes- Gutenberg- Universität Mainz

**Psychosoziale Belastung bei Pflegenden von Patienten  
mit chronischer Lebererkrankung**

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

vorgelegt von  
Vanessa Weidner  
aus Mainz

Mainz, 2023

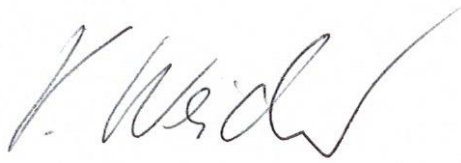
Tag der Promotion: 06. September 2023

## **Erklärung zur Urheberschaft**

Hiermit versichere ich, dass die vorliegende Arbeit von mir selbständig verfasst und ohne fremde Hilfe eingereicht wurde.

Alle verwendeten direkten oder indirekten Quellen werden als Referenzen anerkannt.

Diese Arbeit wurde bisher keinem anderen Prüfungsausschuss vorgelegt und nicht veröffentlicht.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'V. Weidner', is centered on the page. The signature is fluid and cursive, with a prominent flourish at the end.

*Vanessa Weidner*

Köln, 2023

## **Hinweis zur Genderneutralität**

Aus Gründen der leichteren Lesbarkeit wird in der vorliegenden Doktorarbeit die gewohnte männliche Sprachform bei personenbezogenen Substantiven und Pronomen verwendet. Dies impliziert jedoch keine Benachteiligung des weiblichen Geschlechts, sondern soll im Sinne der sprachlichen Vereinfachung als geschlechtsneutral zu verstehen sein.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Erklärung zur Urheberschaft</b> .....	<b>3</b>
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>1</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>1 Einleitung und Ziel der Doktorarbeit</b> .....	<b>5</b>
<b>2 Literaturdiskussion</b> .....	<b>7</b>
2.1 Funktion der Leber .....	7
2.2 Die Leberzirrhose.....	8
2.2.1 Definition.....	8
2.2.2 Einteilung/ Schweregrade .....	8
2.2.3 Ätiologie .....	9
2.2.4 Frühsymptome und Leberhautzeichen .....	10
2.2.5 Diagnostik.....	11
2.2.6 Komplikationen .....	11
2.2.7 Lebertransplantation (LTX) .....	20
2.2.8 Akut-auf-chronisches Leberversagen (ACLF) .....	20
<b>3 Methodisches Vorgehen</b> .....	<b>22</b>
3.1 Wissenschaftlicher Hintergrund .....	22
3.2 Auswahl der Studienteilnehmer .....	22
3.2.1 Ethik.....	24
3.3 Datenerhebung.....	24
3.3.1 Organversagen bei chronischem Leberversagen (CLIF-C-ACLF-Scores).....	25
3.3.2 Beziehungsanalyse .....	26
3.3.3 Chronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ) .....	26
3.3.4 Zarit Burden Interview (ZBI) .....	27
3.3.5 World Health Organization Quality of Life (WHOQOL-BREF).....	28
3.3.6 Laboruntersuchung .....	29
3.3.7 Model of End Stage Liver Disease (MELD-Score).....	31
3.3.8 Statistische Analyse .....	31
<b>4. Ergebnisse</b> .....	<b>33</b>
4.1.1 Charakteristik und Analyse der Studienkohorte.....	33
4.1.2 Ätiologie und Schweregrad .....	33
4.1.3 Komplikationen der Leberzirrhose.....	35
4.1.4 Lebensqualität der Patienten anhand des CLDQ-Fragebogens .....	36
4.1.5 Belastung der Betreuungsperson gemessen am Zarit Burden Interview .....	44

4.1.6 Lebensqualität der Betreuer in Abhängigkeit des Vorhandenseins eines ACLF (WHOQOL) .....	44
<b>5 Diskussion .....</b>	<b>46</b>
<b>6 Zusammenfassung .....</b>	<b>57</b>
<b>7 Literaturverzeichnis .....</b>	<b>58</b>
<b>8 Anhang .....</b>	<b>62</b>
<b>9 Veröffentlichung .....</b>	<b>72</b>
<b>10 Danksagung .....</b>	<b>73</b>

**Abkürzungsverzeichnis**

AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases
ACE	Angiotensin-Converting-Enzym
ACLF	Acute-on-chronic-liver failure-score
AIH	Autoimmune Hepatitis
AFP	Alpha-Fetoprotein
ALS	Amyotrophe Lateralsklerose
ANV	Akutes Nierenversagen
Ca	Karzinom
CA19-9	Carbohydrate-Antigen 19-9
CCM	Zirrhosezentrum Mainz
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CHE	Covert hepatische Enzephalopathie
CLDQ	Chronic Liver Disease Questionnaire
CLIF	Chronic liver failure score
CLIF-OF-Score	Chronic liver failure – organ failure- Score
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung/ chronic obstructive pulmonary disease
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomografie
EASL	European Association for the Study of the Liver
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
EEG	Elektroenzephalogramm/ Elektroenzephalographie
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis-C-Virus
HE	Hepatische Enzephalopathie
HRQoL	Health-Related Quality of Life
HRS	Hepatorenales Syndrom
ICP	Intracranial pressure
ICT	Inhibitory Control Test

INR	International Normalized Ratio
IQR	Interquartilsabstand (interquartile range)
ISHEN	International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism
LDQOL	Liver Disease Quality of Life Questionnaire
LTX	Lebertransplantation
MAD/ MAP	Mittlerer arterieller Druck/ mean arterial pressure
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
MHE	Minimale hepatische Enzephalopathie
MELD	Model of End-Stage Liver Disease
MRT	Magnetresonanztomografie
NACSELD	The North American Consortium for the Study of End-Stage Liver Disease
NAFL	Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung
NAFLD	Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung
NASH	Nicht-alkoholische Steatohepatitis
NSAR	Nichtsteroidales Antirheumatikum
OHE	Overt hepatic encephalopathy
OSAS	Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom
PBC	Primär biliäre Cholangitis
PSC	Primär sklerosierende Cholangitis
PSE-Test	Portosystemischer Enzephalopathie Syndrom Test
SAAG	Serum-Aszites-Albumin-Gradient
SBP	Spontane bakterielle Peritonitis
SF-36	Short Form 36 Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität
SHT	Schädel-Hirn-Trauma
SOFA-Scores	Sequential Organ Failure Assessment
TIPS/TIPSS	Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt
WHO	Weltgesundheitsorganisation
WHOQOL	World Health Organization Quality of Life
ZBI	Zarit Burden Interview
ZNS	Zentrales Nervensystem



## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Child-Pugh-Klassifikation, modifiziert nach Pugh[21].....	9
Tabelle 2: Prognosen der Child-Stadien[22].....	9
Tabelle 3:Ätiologie der Leberzirrhose, modifiziert nach Mannert[24].....	10
Tabelle 4: Einteilung der HE, modifiziert nach der EASL/AASLD Leitlinie [48].....	16
Tabelle 5: Symptome und Diagnosekriterien der HE, modifiziert nach der EASL/AASLD Leitlinie[48] .....	18
Tabelle 6: Laborparameter und Referenzwerte [74].....	30
Tabelle 7: Charakteristik der Studienkohorte.....	33
Tabelle 8:Ätiologie und Schweregrad der Leberzirrhose. Signifikante Ergebnisse sind durch Sterne gekennzeichnet ( $p < 0,001$ ***; $p < 0,01$ **, $p < 0,05$ *). .....	35
Tabelle 9: Der MEDL-Score in Abhängigkeit von Patienten mit und ohne ACLF (T-Test). Signifikante Ergebnisse sind durch Sterne gekennzeichnet ( $p < 0,001$ ***; $p < 0,01$ **, $p < 0,05$ *). .....	35
Tabelle 10: Anzahl der auftretenden Komplikationen bei Patienten mit bzw. ohne ACLF. Signifikante Ergebnisse sind durch Sterne gekennzeichnet ( $p < 0,001$ ***; $p < 0,01$ **, $p < 0,05$ *). .....	36
Tabelle 11:Vergleich der Subgruppen des CLDQ von Patienten mit ACLF und ohne ACLF. Signifikante Ergebnisse sind durch Sterne gekennzeichnet ( $p < 0,001$ ***; $p < 0,01$ **, $p < 0,05$ *). .....	38
Tabelle 12: Die Lebensqualität in Abhängigkeit vom Grad des Organversagens (gesamtes Patientenkollektiv). Signifikante Ergebnisse sind durch Sterne gekennzeichnet ( $p < 0,001$ ***; $p < 0,01$ **, $p < 0,05$ *). .....	39
Tabelle 13: Die Lebensqualität in Abhängigkeit vom Grad des Organversagens (Patienten mit ACLF). Signifikante Ergebnisse sind durch Sterne gekennzeichnet ( $p < 0,001$ ***; $p < 0,01$ **, $p < 0,05$ *). .....	41
Tabelle 14: Die Lebensqualität in Abhängigkeit vom Grad des Organversagens (Patienten ohne ACLF). Signifikante Ergebnisse sind durch Sterne gekennzeichnet ( $p < 0,001$ ***; $p < 0,01$ **, $p < 0,05$ *). .....	41
Tabelle 15: Die Lebensqualität in Abhängigkeit vom MELD-Score (gesamtes Patientenkollektiv). Signifikante Ergebnisse sind durch Sterne gekennzeichnet ( $p < 0,001$ ***; $p < 0,01$ **, $p < 0,05$ *). .....	42
Tabelle 16: Die Lebensqualität in Abhängigkeit vom MELD-Score (Patienten mit ACLF). Signifikante Ergebnisse sind durch Sterne gekennzeichnet ( $p < 0,001$ ***; $p < 0,01$ **, $p < 0,05$ *). .....	43
Tabelle 17: Die Lebensqualität in Abhängigkeit vom MELD-Score (Patienten ohne ACLF). Signifikante Ergebnisse sind durch Sterne gekennzeichnet ( $p < 0,001$ ***; $p < 0,01$ **, $p < 0,05$ *). .....	44
Tabelle 18: Belastung der Betreuungspersonen bei Patienten mit oder ohne ACLF (Mann-Whitney-U-Test). Signifikante Ergebnisse sind durch Sterne gekennzeichnet ( $p < 0,001$ ***; $p < 0,01$ **, $p < 0,05$ *). .....	44
Tabelle 19: Lebensqualität der Betreuer in Abhängigkeit des Vorhandenseins eines ACLF (WHOQOL) in Mittelwerten mit Standardabweichungen. Signifikante Ergebnisse sind durch Sterne gekennzeichnet ( $p < 0,001$ ***; $p < 0,01$ **, $p < 0,05$ *). .....	45

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Prozentuale Ätiologieverteilung der Studienkohorte .....	34
Abbildung 2:Prozentuale Ätiologieverteilung der Patienten mit und ohne ACLF .....	34
Abbildung 3:Gesamtpunktevergabe der CLDQ-Kategorien in Mittelwerten und Standardabweichungen.....	37
Abbildung 4:Vergleich der Subgruppen des CLDQ von Patienten mit bzw. ohne ACLF in Mittelwerten mit Standardabweichungen. Signifikante Ergebnisse ( $p < 0,05$ ) sind durch Sterne gekennzeichnet. ....	38
Abbildung 5:Negative Korrelation zwischen Sorge und Organversagen des Patienten .....	39
Abbildung 6:Negative Korrelation zwischen Aktivität und Organversagen des Patienten .....	40
Abbildung 7:Negative Korrelation zwischen Systematischen Symptomen und Organversagen des Patienten.....	40
Abbildung 8:Negative Korrelation zwischen Systematischen Symptomen und Organversagen des Patienten.....	41
Abbildung 9:Negative Korrelation zwischen Müdigkeit und MELD- Score des Patienten .....	42
Abbildung 10:Negative Korrelation zwischen Aktivität und MELD- Score des Patienten .....	43
Abbildung 11:Negative Korrelation zwischen Müdigkeit und MEDL-Score des Patienten .....	43
Abbildung 12:Vergleich der Subgruppen des WHOQOL von Patienten mit bzw. ohne ACLF in Mittelwerten mit Standardabweichungen. Alle Vergleiche zeigten keinen signifikanten Unterschied. ....	45

## 1 Einleitung und Ziel der Doktorarbeit

Die Leberzirrhose zählt zu den häufigsten chronischen Erkrankungen weltweit und stellt die gemeinsame Endstrecke vieler chronischer Lebererkrankung da. Allein in Deutschland sind derzeit etwa 400.000 Menschen betroffen [1]. Mit einer Inzidenz von 250 pro 100.000 Einwohner steht die Leberzirrhose weltweit an 14. Stelle der häufigsten Todesursachen [2, 3]. Dabei sind geografische Unterschiede in der Ätiologie auszumachen: In den westlichen Ländern sind chronischer Alkoholkonsum, die nicht-alkoholische Steatohepatitis sowie die viralen Hepatitiden besonders hervorzuheben[4, 5]. In Asien sowie Subsahara-Afrika gilt die Hepatitis-B-Infektion als vorherrschend [2, 6]. Andere Erkrankungen wie die Autoimmunhepatitis (AIH), biliäre Lebererkrankungen wie die primär sklerosierende Cholangitis oder metabolische Lebererkrankungen (z.B. Hämochromatose) können ebenso ursächlich für eine Leberzirrhose sein [2, 3]. Jedes Jahr versterben etwa 50.000 Menschen in Deutschland an den Folgen einer Leberzirrhose [1]. Infolgedessen zählt die Leberzirrhose zu den 20 häufigsten Todesursachen Deutschlands [5]. Derzeit ist ein Wandel zu beobachten, bei dem die Inzidenz der viralen Hepatitis-assoziierten Leberzirrhosen sinkt und die der nicht-alkoholischen Steatohepatitis (NASH) steigt [7, 8]. Die Erkrankung entwickelt sich in den aller meisten Fällen über einen langjährigen Zeitraum. Meistens verläuft die Entwicklung bei anhaltend einwirkender Schädigung über Jahrzehnte bis zu einer ersten Dekompensation. In der dekompensierten Phase häufen sich die krankheitsspezifischen Komplikationen wie Aszites, gastrointestinale Blutungen, Ikterus sowie hepatische Enzephalopathie. Diese reduzieren sowohl die Lebensqualität der Patienten als auch der nahestehenden Angehörigen [9, 10]. Mit dem Eintreten der ersten Dekompensation steigt zudem die 5-Jahres-Mortalität auf bis zu 85% im Vergleich zur kompensierten Leberzirrhose [2]. Studien der letzten Jahre verdeutlichen, dass die Lebensqualität von Patienten mit chronischen Lebererkrankungen, besonders bei Leberzirrhose, signifikant beeinträchtigt ist [11]. Das Überleben der Betroffenen korreliert mit dem Grad der Lebensqualität vor allem beim Auftreten von Aszites [12].

Neben chronischen Lebererkrankungen leiden Patienten und deren Angehörige mit vergleichbaren chronischen Erkrankungen wie Tumorerkrankungen an einer Einschränkung der Lebensqualität [13]. Dagegen ist wenig über die Auswirkung einer stationär Behandlungspflichtigen Dekompensation bei Patienten mit Leberzirrhose und deren Angehörigen auf die Lebensqualität und psychosoziale Belastung bekannt [14].

Schwerwiegende Komplikationen wie Aszites, hepatische Enzephalopathie und die spontane bakterielle Peritonitis, stellen eine intensive Belastung dar [15]. Dabei gilt sowohl die Aufrechterhaltung der Lebensqualität der Patienten als therapeutisches Ziel, sowie auch die Reduktion der psychosozialen Belastung der Angehörigen, um einen optimalen Therapieerfolg zu erzielen [16].

Ziel dieser Dissertation ist es, die Auswirkungen der akut dekompensierten Leberzirrhose und ACLF (akut-auf-chronisches Leberversagen) auf die Lebensqualität der Patienten und ihrer nahestehenden Bezugspersonen, sowie die Auswirkungen auf deren psychosozialen Gesundheit zu bewerten.

Von den Ergebnissen erhoffen wir uns ein besseres Verständnis, sowie eine Sensibilisierung für die Thematik bei den Betroffenen, deren Angehörigen, dem medizinischen Personal und der breiten Öffentlichkeit. Aufklärungsarbeit und ein individueller Therapieplan bilden die Grundlagen einer guten, an die Bedürfnisse des Patienten und der Beteiligten angepassten und allumfassenden Behandlung bzw. Betreuung.

## 2 Literaturdiskussion

In diesem Abschnitt werden zunächst die Funktionen der Leber erläutert. Dies hilft die Auswirkungen und das Ausmaß einer Leberzirrhose besser verstehen zu können. Dabei soll der Schwerpunkt vor allem auf den Komplikationen der Erkrankung liegen.

### 2.1 Funktion der Leber

Die Leber (Hepar) ist das größte Stoffwechselorgan des menschlichen Körpers und erfüllt folgende Aufgaben:

- Proteinsynthese (Albumin, Akute-Phase-Proteine, Gerinnungsfaktoren (außer Faktor VIII), Komplementfaktoren)
- Regulation des Blutzuckerspiegels
- Aminosäureaufnahme und -verteilung
- Aminosäureüberführung in Glucose
- Synthese von Triglyceriden und Apolipoproteine
- Fettsäureabbau
- Harnstoffsynthese (Stickstoff- und Ammoniakbindung) → Regulation des Säure-Base-Haushalts
- Speicherorgan für Glykogen, Kupfer, Eisen und fettlösliche Vitamine (E, D, K, A)
- Bildung und Katabolismus von Signalstoffen (z.B. Hormone, Zytokine)
- Immunabwehr (Abbau von Schad- bzw. Giftstoffen aus dem Blut)
- Bildung und Ausscheidung gallepflichtiger Substanzen (Sezernierung von Cholesterin, Steroide, Bilirubin sowie Abbauprodukte aus Medikamenten in die Galle)
- Förderung der Fettverdauung durch Gallensekretion
- Resorption und Metabolisierung von Nährstoffen aus dem Darm
- Konjugation von direktem (wasserunlöslichem) in indirektes (wasserlösliches) Bilirubin mit anschließender Abgabe über die Galle in den Darm

[3, 17, 18]

Die Leberinsuffizienz hat weitreichende Folgen auf den gesamten Organismus. Bei fehlender Syntheseleistung kann es zur Blutungsneigung, Hyperammonämie, Ödem- und Aszitesbildung kommen. Neben dem aufgetriebenen Abdomen stellen Ikterus in

Kombination mit acholischem Stuhlgang, dunklem Urin sowie Pruritus ein spezifisches Beschwerdebild dar. Hier sind erniedrigte Fett- und Lipoproteinspiegel Ausdruck der verminderten Syntheseleistung [19].

## **2.2 Die Leberzirrhose**

Die Leberzirrhose stellt den Endpunkt vieler chronischer Lebererkrankung dar. In Deutschland allein sind etwa 400.000 Menschen davon betroffen. Dieser Prozess erstreckt sich oftmals über mehrere Jahre bis Jahrzehnte [1]. In den westlichen Industrienationen beträgt die Inzidenz 250/ 100.000 Einwohnern pro Jahr [3].

### **2.2.1 Definition**

Die Leberzirrhose ist das Endstadium vieler Lebererkrankungen unterschiedlichster Genese. Es handelt sich hierbei um einen irreversiblen strukturellen Umbau des Lebergewebes. Durch entzündliche Prozesse wandelt sich das gesunde Leberparenchym in Bindegewebe um, wodurch es zur Veränderung der Gefäß- sowie Läppchenstruktur kommt. Der Verlust von intaktem Gewebe und die Narbenbildung führen schließlich zu einer stetigen Abnahme der funktionellen Leistungen des Organs. Makroskopisch werden Leberzirrhosen in mikronodulär, makronodulär und gemischtknotig unterteilt [3]. Des Weiteren wird die Zirrhose in kompensiert bzw. dekompensiert untergliedert. Der Unterschied liegt hierbei in der Klinik. Die Dekompensation ist durch das Vorliegen klinischer Komplikationen, wie Aszites, Gastrointestinal-Blutungen, Ikterus und / oder hepatische Enzephalopathie (HE), gekennzeichnet [9, 10].

### **2.2.2 Einteilung/ Schweregrade**

Die Erhebung von Labor- und klinischen Parametern ermöglicht eine Einteilung der Leberzirrhose in verschiedene Schweregrade. Als bewährtes Instrument stellte sich der Child-Pugh-Score heraus.

Der Child- Pugh- Score setzt sich aus drei Laborparametern (INR, gesamt Bilirubin, Albumin) und zwei klinischen Zeichen (Aszites, HE) zusammen. Der Schweregrad wird in 3 Kategorien von A bis C eingeteilt [3, 20].

Tabelle 1: Child-Pugh-Klassifikation, modifiziert nach Pugh[21]

Befund	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Albumin (mg/dl)	>35	28-35	<28
Bilirubin (mg/dl)	< 2	2-3	>3
INR	<1,7	1,7-2,3	>2,3
Aszites	keiner	leicht	viel
HE Grad	keine	1-2	3-4
Bewertung	Child A= 5-6 Punkte; gute Leberfunktion	Child B= 7-9 Punkte; mäßige Leberfunktion	Child C= 10-15 Punkte; schlechte Leberfunktion

Tabelle 2: Prognosen der Child-Stadien[22]

Stadium	Punkte	Perioperative Mortalität [%]	1-Jahres-Überlebensrate (ÜR) [%]	10-Jahres-ÜR [%]
A	5-6	10	84	27
B	7-9	30	62	10
C	10-15	82	42	0

### 2.2.3 Ätiologie

Die Ursachen einer Leberzirrhose sind vielseitig. In Deutschland sind die alkoholische Lebererkrankung, die NAFLD/NASH sowie Hepatitis-B- und -C-Infektion als Ätiologie der Leberzirrhose hauptsächlich zu nennen. Als führende Todesursache der verschiedenen Ätiologien ist mit einer Mortalität von 8,9 auf 100.000 Bundesbürger und 8.319 Todesfällen im Jahr 2014 die ethyltoxische Leberzirrhose. Virushepatitiden (B, C, D) befinden sich in den Industrieländern an zweiter Stelle [3, 5]. Eine immer größer werdende Rolle spielt das metabolische Syndrom. Vor allem in den westlichen Nationen steigt dadurch die Inzidenz einer nicht-alkoholischen Steatohepatitis (NASH) [23]. Weitere, jedoch wesentlich seltenere, Ursachen können die Autoimmunhepatitis (AIH), die primär biliäre Cholangitis (PBC), die primär sklerosierende Cholangitis (PSC), Stoffwechselerkrankungen (Hämochromatose, M. Wilson, Alpha1-Antitrypsinmangel, Mukoviszidose u.a.), eine kardiale Zirrhose (chronische Stauungsleber bei Rechtsherzinsuffizienz), das Budd-Chiari-Syndrom (Verschluss der Lebervenen) sowie Tropenerkrankungen (z.B. Bilharziose) sein [3].

Tabelle 3: Ätiologie der Leberzirrhose, modifiziert nach Mannert[24]

Ursache	Beispiel
Toxisch	- Alkohol
Infektiös/Entzündlich	- Chronische Hepatitis B (und D) - Chronische Hepatitis C - Schistosomiasis
Biliär	- Primär biliäre Cholangitis (PBC) - Primär sklerosierende Cholangitis (PSC)
Kardiovaskulär	- Chronische Rechtsherzinsuffizienz - Budd-Chiari-Syndrom - Pericarditis constrictiva
Stoffwechselerkrankungen	- Hämochromatose - Morbus Wilson - Alpha1-Antitrypsinmangel - Mukoviszidose - Tyrosinämie - Glukogenose, Galaktosämie - Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung/Steatohepatitis
Kryptogene Zirrhose	- Unklare Genese

#### 2.2.4 Frühsymptome und Leberhautzeichen

Die Diagnose einer Leberzirrhose wird aufgrund der langsamen Krankheitsentwicklung und dem hauptsächlich asymptomatischen Verlauf häufig erst nach der ersten Dekompensation gestellt [25]. Zu den unspezifischen Symptomen gehören unter anderem Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Leistungsminderung (70%) sowie Druck- oder Völlegefühl im Oberbauch, Meteorismus (60%). In einigen Fällen treten neben den erwähnten Symptomen Übelkeit, Gewichtsabnahme und eine Eiweißmangelernährung auf.

Zu den Leberhautzeichen gehören unterschiedliche Ausbildungen von Hauterscheinungen. Dazu zählen nur Veränderungen, welche das Hautorgan selbst betreffen Spider naevi, Palmar- und Plantarerythem, Lacklippen, Lackzunge, Mundwinkelrhagaden, Hautatrophie mit Teleangiektasien, Bauchglatze, Milchglasnägel. Prurigo simplex und Ikterus werden häufig als Leberhautzeichen beschrieben, obwohl sie keine morphologischen Hautveränderungen darstellen. Im Rahmen einer klinischen Untersuchung können weitere zahlreiche körperliche Symptome auffallen, beispielsweise eine Gynäkomastie, ein Caput medusae oder eine Dupuytren-Kontraktur. Ihnen liegt jedoch eine pathologische Veränderung anderer Organe bzw. Gewebe (Brustdrüse, Venen, Bindegewebe) zugrunde [3].



### **2.2.5 Diagnostik**

Bei der Palpation (Abtastung) des rechten Oberbauches kann sich die Leber sowohl verkleinert als auch vergrößert tasten lassen. Hierbei ist es möglich die Oberfläche als verhärtet und höckerige Oberfläche bzw. Randveränderungen zu spüren [3].

Die verminderte Syntheseleistung des Stoffwechselorgans ist über Laborparameter nachzuvollziehen. Es ist möglich eine verringerte Bildung von Vitamin K-abhängige Gerinnungsfaktoren (II, VII, IX, X), Antithrombin, Albumin, Cholinesterase sowie ein vermehrter Anfall von Bilirubin im Blut nachzuweisen. Weitere Veränderungen der Blutwerte, welche nicht direkt auf die Syntheseleistung der Leber zurückzuführen sind, können auch Hinweise für eine geschädigte Leber geben. Hierunter fallen die Thrombozytopenie, welche durch Hypersplenismus und verminderte hepatische Thrombopoetinbildung in Erscheinung treten kann, die hepatische Enzephalopathie aufgrund anfallenden Ammoniakes und die Transaminasenerhöhung hervorgerufen durch entzündliche Prozesse der Leber [3].

Der Ultraschall stellt die grundlegende bildgebende Diagnostik bei Lebererkrankungen da [26]. Im Falle einer Leberzirrhose zeigen sich eine unebene Leberoberfläche, inhomogenes Leberparenchym mit Regeneratknoten, rarefizierte Lebergefäße sowie ein stumpfer Leberrand [3].

### **2.2.6 Komplikationen**

Aufgrund des meist langsamen Voranschreitens der chronischen Lebererkrankung bzw. der Entwicklung einer Leberzirrhose, mit oftmals unspezifischen Frühsymptomen, erfolgt die Erstdiagnose häufig mit Auftreten der ersten Dekompensation [5]. Dies lässt sich dadurch begründen, dass die Leber nicht mehr in der Lage ist, den Verlust des funktionellen Gewebes zu kompensieren [27]. In Folge der ersten Dekompensation steigt die 5-Jahres-Mortalität auf 85% ohne Lebertransplantation [2]. Im Jahr 2010 präsentierten sich in einer dänischen Studie Patienten bei Erstdiagnostik mit einer alkoholischen Leberzirrhose mit Aszites (55%), hepatischer Enzephalopathie (11%) und Ösophagusvarizenblutungen (6%) [28]. Patienten mit einer dekompensierten Leberzirrhose weisen mit 20,2 % eine deutlich höhere 1 – Jahresmortalität auf als Patienten mit einer kompensierten Leberzirrhose (5,4 %) [29].

In den nachfolgenden Abschnitten wird gesondert auf die einzelnen Komplikationen eingegangen.

### 2.2.6.1 Portale Hypertension (Pfortaderhochdruck) und Kollateralkreisläufe

Die portale Hypertension entwickelt sich im weiteren Krankheitsverlauf, stellt die Triebfeder der Krankheitsprogression der Leberzirrhose dar und trägt maßgeblich zur Entstehung der Dekompensationen bei. Eine klinisch signifikante portale Hypertension ist definiert als eine Druckerhöhung von  $>10-12$  mmHg in der Vena portae hepatis [3, 10]. Ursächlich hierfür sind die verminderte Elastizität, sowie die Schrumpfung und Kompression der Leber als Folge des bindegewebigen Umbaus [30]. Als Folge des erhöhten intrahepatischen Pfortaderdruckes kommt es in der Leber zur Verminderung der maximalen Flussgeschwindigkeit bzw. zur Flussumkehr oder Pendelfluss. Daraus ergeben sich viele verschiedene Komplikationen. Portale Hypertensionen werden in prä-, intra- und posthepatische Ursachen gegliedert [3].

Im Falle einer portalen Hypertension kommt es zur Bildung von Ösophagusvarizen, sowie bei steigendem Druck zur Gefahr der Rupturierung mit einhergehender Ösophagusvarizenblutung. Neben der direkten Gefahr der Blutung besteht durch zusätzliches portocavales Shunting die Gefahr der hepatischen Enzephalopathie [3].

Gastroösophageale Varizenblutungen stellen die gefährlichste Komplikation der portalen Hypertension dar. Betroffen sind circa 50% der Patienten [31]. Durch den erhöhten Druck und die vermehrten Flussmengen können solche Blutungen durch massive Blutverluste letal enden. Die 6-Wochen-Mortalität dieser liegen bei 20% in Abhängigkeit von Ätiologie, Laborparametern und dem Vorhandensein einer hepatischen Enzephalopathie [32]. Eine Rezidivprophylaxe ist hierbei essenziell, da ansonsten ein Risiko von 70% besteht im darauffolgenden Jahr erneut eine Blutung zu erleiden. Die Prophylaxe setzt sich aus mehreren Säulen zusammen. Zum einen gibt es die Möglichkeit der endoskopischen Blutstillung (z.B. Multi-Band-Ligatur-Systemen). Zum anderen medikamentös mit einem nichtselektiven Betablocker (Propranolol, eventuell auch Carvedilol). Weitere therapeutische Angriffspunkte stellen die medikamentöse Senkung (z.B. Terlipressin) der portalen Hypertension bzw. ein Shunt-Verfahren (operativer Shunt, TIPS) dar. Wiederholte Ligaturen kombiniert mit nichtselektiven Betablockern gelten als standardisiertes Verfahren, um Rezidivblutungen zu verhindern [3, 33, 34]. Eine Erstblutung (Varizen, Ulkus oder erosive Gastritis) mit gleichzeitigem Auftreten von Aszites läutet das Endstadium der Leberzirrhose ein und die damit korrelierende Verschlechterung der Prognose [3].

### 2.2.6.2 Aszites und spontan bakterielle Peritonitis

Die hydropere Dekompensation mit dem führenden klinischen Symptom des Aszites bezeichnet eine seröse intraperitoneale Flüssigkeitsansammlung. Sie stellt den häufigsten Grund einer stationären Behandlungspflicht bei Patienten mit Leberzirrhose dar [35, 36]. Neben der differentialdiagnostischen Abklärung einer malignen Genese ist es zwingend erforderlich mittels Parazentese eine spontan bakterielle Peritonitis auszuschließen [37]. Sie gilt als die häufigste Infektion bei Leberzirrhose. Definiert wird diese Komplikation als eine bakterielle Entzündung der Peritonealhöhle ohne Hinweis auf eine anderweitige intraabdominelle Ursache der Infektion [38]. Die Bestimmung laborchemischer Parameter (Kreatinin, Harnstoff, Elektrolyte) vor dem frühzeitigen Einleiten einer Behandlung ist zum Ausschluss einer spontanen bakteriellen Peritonitis essenziell, um die Therapie von Beginn an zu optimieren [37].

Die Pathogenese des Aszites bei Leberzirrhose, ist eine Verkettung mehrerer Mechanismen. Die portale Hypertension zählt zu einem der häufigsten Gründe für die Ausbildung des Aszites, welcher durch die strukturellen Veränderungen des Leberparenchyms bei Leberzirrhose zustande kommt. Flüssigkeitsaustritt aus den Gefäßen ist die Folge. Zusätzlich führt die Hypoalbuminämie, hervorgerufen durch die eingeschränkte Syntheseleistung der Leber, zur Erniedrigung des kolloidosmotischen Druckes, wodurch eine weitere Umverteilung der vaskulären Flüssigkeit in den Extrazellulärraum stattfindet [19].

Die meisten Patienten klagen über eine ungewollte Gewichts- und Bauchumfangszunahme, gespanntes Abdomen, verstrichenen Nabel bis hin zur Nabelhernie sowie teilweise Dyspnoe (Pleuraerguss, Zwerchfellhochstand) [3]. Dies zeigte eine Studie von Marchesini et al., die Patienten bewerteten anhand dieser Symptomatik den Krankheitsverlauf ihrer chronischen Lebererkrankung. Vor allem der Aszites und Juckreiz trugen signifikant zu einer Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL) bei [39].

Die SBP (10-20% aller Fälle) [19] und die hepatische Enzephalopathie gehören zu schwerwiegenden Komplikationen mit hoher Mortalität [3]. Die Klinik des Patienten ist für die Indikation und Intensität der Therapiewahl ausschlaggebend.

Therapierefraktäre oder rezidivierende Hydropie stellt eine Indikation zur Evaluation zur Lebertransplantation dar. Alternativ kann ein transjugulärer intrahepatischer portosystemischer (Stent-)Shunt (TIPS/TIPSS) erwogen werden. Dieser

Umgehungskreislauf verringert die portale Hypertension und die damit verbundene Transsudation in die Peritonealhöhle. In den meisten Fällen kann zunächst eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität der Betroffenen verzeichnet werden [37].

Die 1-Jahres-Mortalität liegt mit dem Vorhandensein von Aszites bei ca. 15%.

Hingegen beläuft sich die 5-Jahres-Mortalität auf 23,5%. Somit kann das Auftreten dieser Komplikation als prognostischer Marker gewertet werden [40].

Der Aszites wird stufenweise behandelt. Dabei ist es essenziell auf eine Natrium- und Flüssigkeitsrestriktion, aufgrund der Wasser- und Kochsalzretention, zu achten. Im Alltag der Patienten bedeutet dies ein Verzicht des „Zusalzens“. Bei Patienten mit einer zusätzlichen Hyponatriämie ( $<125\text{mmol/L}$ ) erwies sich eine strikte Flüssigkeitsrestriktion ( $\leq 1,5\text{L/Tag}$ ) als sinnvoll [41].

Bei unzureichendem Therapieerfolg kann es zum Einsatz von verschiedenen Diuretika kommen. Unter dieser Medikation ist das Auftreten von Komplikationen wie Elektrolytstörungen, einem Anstieg der Nierenretentionsparameter oder einem therapierefraktären Aszites (fehlende Mobilisation des Aszites) möglich [42]. Bei Letzterem gelten die wiederholte großvolumige Aszitespunktion oder die Anlage eines TIPS zu den invasiven Therapieoptionen [43]. Der TIPS erhöht jedoch das Risiko eine hepatische Enzephalopathie zu entwickeln [3].

Die therapeutischen Konsequenzen und die damit neu entstehenden Nebenwirkungen verdeutlichen, unter welchen zusätzlichen Belastungen die Patienten mit Leberzirrhose durch die Therapieverfahren des Aszites leiden.

Im Falle einer zusätzlich bestehenden spontan bakteriellen Peritonitis steigt die Letalität auf über 50% [10]. Die Diagnostik und Therapie mit empirischen Antibiotika sollte bei Patienten mit Leberzirrhose und Aszites zügig durchgeführt werden. Insgesamt zählt die spontan bakterielle Peritonitis zu einer der häufig und potenziell lebensbedrohlichen Komplikation [44]. Circa 15% aller Betroffenen erleiden eine spontan bakterielle Peritonitis bei portaler Genese des Aszites [41]

Die Krankenhausmortalität der ersten Episode wird mit 10-50% je nach vorliegenden Umständen angegeben [41]. Die Rezidiv-Wahrscheinlichkeit bei nicht eingeleiteter Prophylaxe nach Erstmanifestation beläuft sich zwischen 30-68% [37].

#### **2.2.6.4 Hepatorenales Syndrom (HRS)**

Das hepatorenale Syndrom wird als potenziell reversible Abnahme der glomerulären Filtrationsrate bei Patienten mit Leberzirrhose und Aszites definiert [37]. Dabei liegt eine schwere Vasokonstriktion der renalen Zirkulation vor. 10% der Patienten mit Leberzirrhose entwickeln ein hepatorenales Syndrom. Diese Komplikation gilt als eine Ausschlussdiagnose, wenn alle anderen Ursachen einer Abnahme der Nierenfunktion ausgeschlossen werden konnten. Das hepatorenale Syndrom wird in zwei klinische Erscheinungsformen unterteilt. Das HRS Typ 1 ist gekennzeichnet durch ein rasches Nierenversagen, welches über die Verdopplung des Serumkreatinins auf  $> 2,5\text{mg/dl}$  in weniger als 2 Wochen charakterisiert ist. In 50% der Fälle ist ein auslösendes Ereignis ausfindig zu machen. Beim Typ 2 handelt es sich um eine progressive Verschlechterung der glomerulären Filtrationsrate mit einem Serumkreatinin von  $1,5\text{-}2,5\text{mg/dl}$ . Hier kann kein auslösendes Ereignis ausfindig gemacht werden [3].

Die Therapieoptionen eines hepatorenalen Syndroms sind aktuell begrenzt. Auch hier gilt es die auslösenden Faktoren zu beseitigen. Lebertransplantationen stellen bislang die bestmögliche Behandlung dar. Ansonsten erfolgt in den meisten Fällen eine rein symptomatische Therapie. Die konservative Therapie besteht aus der Applikation von Terlipressin und Albumin [3, 41]. Diese Art der Behandlung stellt eine Überbrückung bis zu einer Lebertransplantation [45]. Ein anderer Ansatz besteht im Anlegen eines TIPS. Die Überlebenszeit mit HRS Typ I beträgt ohne adäquate Therapie unter einem Monat. Bei jedem zweiten Patienten, der mit Terlipressin und Albumin behandelt wird, kann die Überlebensdauer durch Normalisierung der Nierenfunktion auf 3 Monate gestreckt werden. Die Überlebenszeit bei Patienten mit einem HRS Typ 2 beträgt nach 2 Jahren knapp 20%. Lebertransplantationen stellen weiterhin die Ultima Ratio dar [3, 46].

#### **2.2.6.5 Hepatische Enzephalopathie (HE)**

Bei der hepatischen Enzephalopathie handelt es sich um eine häufige, reversible neurologische Funktionseinschränkung bei Patienten mit Leberzirrhose. Sie zählt zu den schwerwiegendsten Komplikationen. Gekennzeichnet ist sie durch eine zunehmende psychomotorische Verlangsamung bis hin zur Ausprägung eines Komas. Die hepatische Enzephalopathie zeigt ein weit gefächertes Spektrum an intellektuellen, emotionalen, kognitiven, psychischen und motorischen Störungen auf

[37]. 30-40% der Patienten entwickeln im Verlauf eine klinisch manifeste hepatische Enzephalopathie [47].

Die hepatische Enzephalopathie wird klinisch in fünf verschiedene Schweregrade, nach den West-Heaven-Kriterien, eingeteilt. Dabei stellt die minimale hepatische Enzephalopathie (MHE) eine Unterform dar, die durch das Fehlen offensichtlicher neurologischer Symptome definiert wird. In psychometrischen Tests (z.B. Zahlenverbindungstest, Liniennachfahrttest) können kognitive Defizite festgestellt werden. Trotz der geringfügigen Symptomatik beeinträchtigt die MHE die Lebensqualität und Arbeitsfähigkeit der Betroffenen. Die vermehrte Sturzgefahr sowie Verkehrsunfälle schränken die Patienten zusätzlich ein.

Die Stadien II-IV zählen zu den „offensichtlichen“ bzw. „overt“ hepatischen Enzephalopathien [37, 48, 49]. Eine weitere Kategorisierung der hepatischen Enzephalopathie gibt Aufschluss über den zeitlichen Verlauf und Auftreten dieser schwerwiegenden Komplikation. Bei dieser Graduierung werden die episodischen (maximal eine Episode in sechs Monaten und zwischen den HE-Episoden klinisch asymptomatisch), rezidivierenden (mindestens zwei Episoden einer manifesten, episodischen HE innerhalb eines halben Jahres) und persistierenden (durchgehend klinische Symptome) Verlaufsformen unterschieden.

Während bei der episodischen Form ein spontanes Auftreten der Symptome verzeichnet werden konnte, liegen dagegen bei den rezidivierenden bzw. persistierenden Varianten ein Auslöser vor [37].

*Tabelle 4: Einteilung der HE, modifiziert nach der EASL/AASLD Leitlinie [48]*

Einteilung	West-Haven-Kriterien	ISHEN-Kriterien	Zeitliches Auftreten	Auslöser
A	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MHE</li> <li>• Grad I</li> </ul>	Covert	Episodisch	spontan
B	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Grad II</li> <li>• Grad III</li> </ul>	Overt	Rezidivierend	mit Ursache
C	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Grad IV</li> </ul>		Chronisch	

Grad I der hepatischen Enzephalopathie äußert sich durch Konzentrationsschwäche, vermindertem Antrieb, vermehrtes Schlafbedürfnis mit Veränderung des Schlafrhythmus, verlangsamter Reaktionsfähigkeit sowie Verhaltensauffälligkeiten mit Euphorie oder Angst.

Unter Grad II wird ein zusätzliches Auftreten von zeitlicher und räumlicher Desorientierung, kognitiven und motorischen Auffälligkeiten (verwaschene Sprache, flapping tremor) und veränderter Bewusstseinslage beobachtet.

Sowohl Somnolenz und Stupor als auch das Vorhandensein von Verwirrheitszuständen treten bei der hepatischen Enzephalopathie Grad III zusätzlich bei den Betroffenen auf.

Die schwerste Form der HE (Grad IV) liegt bei Patienten vor, welche sich in einem komatösen Zustand befinden [3, 37, 49].

Tabelle 5: Symptome und Diagnosekriterien der HE, modifiziert nach der EASL/AASLD Leitlinie[48]

West-Haven-Kriterien	Symptome	Empfohlene operative Kriterien	Bemerkungen
Keine Beeinträchtigung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine Symptome</li> <li>• Keine HE in der Anamnese</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alle Tests negativ</li> </ul>	
Minimal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderungen in psychometrischen/ neurophysiologischen Tests</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pathologische Ergebnisse in psychometrischen / neurophysiologischen Tests, ohne klinische Manifestation</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine einheitlichen Diagnosekriterien</li> </ul>
Grad I	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leichte Bewusstseinsstrübung</li> <li>• Euphorie oder Angst</li> <li>• Verminderte Aufmerksamkeitsspanne</li> <li>• Fehler bei Addition oder Subtraktion</li> <li>• Veränderter Schlafrhythmus</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Örtliche und zeitliche Orientierung</li> <li>• Kognition oder Verhalten beeinträchtigt</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Begrenzte Untersucher-Zuverlässigkeit</li> </ul>
Grad II	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lethargie oder Apathie</li> <li>• Zeitliche Desorientierung</li> <li>• Deutliche Persönlichkeitsveränderung</li> <li>• Verhaltensauffälligkeit</li> <li>• Dyspraxie (Koordinationsstörung)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeitliche Desorientierung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Klinische Befunde variabel (bis zu gewissem Grad reproduzierbar)</li> </ul>
Grad III	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Somnolenz oder Semistupor</li> <li>• Verwirrtheit</li> <li>• Starke Desorientierung</li> <li>• Ungewöhnliches Verhalten</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeitlich und räumlich desorientiert</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Klinische Befunde sind bis zu einem gewissen Grad reproduzierbar</li> </ul>
Grad IV	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Koma</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine Schmerzreaktion</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Komatöser Zustand i. d. R. reproduzierbar</li> </ul>

Die Symptomatik der verschiedenen Verlaufsformen lassen sich trotz der detaillierten Aufschlüsselung oft nicht genau zuordnen. Im klinischen Alltag zeigen sich häufig Mischformen mit fließenden Übergängen [37].

Die hepatische Enzephalopathie ist als eine multifaktorielle Komplikation zu verstehen. Die Behebung der auslösenden Größen ist damit ein wichtiger Therapieansatz [37].



Bis zu 90% der episodisch auftretenden HEs zeigen eine auslösende Ursache, deren erfolgreiche Therapie fast immer zu einer Besserung oder Beseitigung der Komplikation führt [37]. Es gibt spezifische Vorgehensweisen bei der Behandlung einer hepatischen Enzephalopathie. Zunächst sollten auslösende Faktoren beseitigt werden, darunter fallen zum Beispiel gastrointestinale Blutungen, Infektionen oder Dehydratationen. Die etablierte Therapie der hepatischen Enzephalopathie stellt die orale Gabe von Lactulose dar. Neben der osmotischen laxierenden Wirkung vermindert eine Verschiebung des pH-Wertes die enterale Resorption von Abbauprodukten aus dem Darmlumen [3, 37]. Als Nebenwirkungen werden Diarrhoe, Übelkeit und Blähungen beschrieben [50]. In einigen Fällen kann eine Kombinationstherapie mit Rifaximin erwogen werden. Dabei handelt es sich um ein nicht-resorbierbares Antibiotikum. In einer Doppelblindstudie mit circa 300 Patienten konnte eine Remission der HE unter Rifaximingabe, sowie eine reduzierte Hospitalisierungsrate im Vergleich zu einem Placebo-Präparat festgestellt werden [3, 37, 51]. Patienten mit einer manifesten HE benötigen oftmals eine zeitweise intensivmedizinische Betreuung. Auch Betroffene mit MHE sollten bei vermehrter Sturzgefahr und Fahrauffälligkeiten therapiert werden, obwohl es derzeit keine eindeutige Therapieempfehlung gibt [48].

Pro Jahr entwickeln circa 20% der Patienten mit Leberzirrhose eine hepatische Enzephalopathie, einhergehend mit zunehmendem Verlust der Denk- und Lebensqualität [52]. Im ersten Jahr beträgt die Rezidivrate beim erstmaligen Auftreten 40% [53].

Der Schweregrad der hepatischen Enzephalopathie korreliert mit der verschlechterten Prognose der Patienten. Grad III und IV weisen eine 1-Jahres-Mortalität von ungefähr 55% auf. Hingegen belaufen sich die Zahlen bei einer HE I. und II. Grades auf circa 40% [54].

Generell trägt die hepatische Enzephalopathie wesentlich zur schlechten Lebensqualität vieler Patienten mit Leberzirrhose bei. Patienten mit dieser Komplikation weisen eine schlechtere Prognose auf [55]. Einen signifikanten Einfluss auf die Reduzierung der patientenbezogenen Lebensqualität weisen hohen Komplikationsraten, vor allem hepatische Enzephalopathie und Aszites, auf [11].

Die einzige kurative Behandlung ist in einer Lebertransplantation zu finden. Aus diesem Grund ist bei rezidivierenden Schüben und schwer kontrollierbaren Episoden eine Transplantationsindikation stets zu prüfen [37].

### 2.2.7 Lebertransplantation (LTX)

In der Lebertransplantation spielt die Leberzirrhose die größte Rolle mit dem höchsten Anteil aller Transplantationen bzgl. der Lebererkrankungen. Dringlichkeit und Erfolgsaussichten sind ausschlaggebend für die Allokation der Spenderorgane. Deshalb existiert eine Warteliste, auf der die Patienten nach einem jeweils passendem Punktesystem eingestuft werden. Seit 2006 hat sich in der Lebertransplantation der Model of End Stage Liver Disease (MELD) etabliert. Dieser bietet die Möglichkeit der SchwereEinstufung einer Lebererkrankung. Durch ihn erfolgt eine Priorisierung und Zuteilung der Organverteilung von postmortalen Spenderlebern, im Rahmen einer notwendigen Lebertransplantation. Somit kann die Einstufung der Dringlichkeit einer Transplantation erhoben werden [56, 57].

### 2.2.8 Akut-auf-chronisches Leberversagen (ACLF)

Unter dem akut-auf-chronisches Leberversagen versteht man ein Syndrom mit akuter Dekompensation (Ikterus, Aszites, hepatische Enzephalopathie, bakterielle Infektion, gastrointestinale Blutung) bei bekannter Leberzirrhose mit Ein- oder Mehrorganversagen sowie einer hohen Mortalität [58]. Innerhalb der letzten Jahre wurde neben dem akuten Leberversagen und der dekompensierten Leberzirrhose das ACLF als eigenständiges Krankheitsbild anerkannt. Als Folge eines akut-auf-chronischen Leberversagens kann es zu Nierenversagen, hepatischer Enzephalopathie, respiratorischem Versagen, Koagulopathie und/oder Kreislaufversagen kommen. Die Schwere der Erkrankung lässt sich an der Anzahl und dem Ausmaß der betroffenen Organsysteme in drei verschiedene Grade einteilen. Hierbei zeigen die ACLF-Grade 2 und 3 eine sehr schlechte Prognose (30-Tages-Mortalität) auf.

Einteilung der unterschiedlichen ACLF-Grade:

1. **kein ACLF:** Kein Organversagen bzw. Versagen eines Organes (z.B. Leber, Gerinnung, Kreislauf, Lunge, *nicht* Niere) bei einem Kreatinin <1,5 mg/dl und *keine* hepatische Enzephalopathie oder Enzephalopathie bei einem Kreatinin <1,5 mg/dl;  
**Mortalität 4,7%**

2. **ACLF 1:** Isoliertes Nierenversagen *oder* Einorganversagen bei einem Kreatinin zwischen 1,5 - 1,9 mg/dl *und/oder* einer Enzephalopathie; **Mortalität 22,1%**
3. **ACLF 2:** Versagen von zwei Organen (Leber, Gerinnung, Kreislauf, Lunge); **Mortalität 32,0%**
4. **ALCF 3:** Versagen von drei oder mehr Organen; **Mortalität 78,6%**

[58, 59]

Besonders das Nierenversagen wirkt sich prognostisch ungünstig aus. Verstärkter Alkoholkonsum und bakterielle Infekte gelten als die häufigsten Trigger eines ACLF. Die systemische Inflammation mit konsekutivem Ein- oder Mehrorganversagen ist in der fehlregulierten, überschüssigen Immunantwort begründet. Im Vordergrund der Therapie steht die Beseitigung auslösender Ursachen und supportive (ggf. intensivmedizinische) Maßnahmen zur Beherrschung weiterer Funktionsausfälle und zur Verhinderung eines Organversagens. Eine Lebertransplantation sollte bei geeigneten Patienten stets evaluiert werden [58-61].

## **3 Methodisches Vorgehen**

### **3.1 Wissenschaftlicher Hintergrund**

Patienten mit Leberzirrhose stehen neben körperlichen vor allem auch vor psychosozialen Herausforderungen. Oftmals ist das gesamte nahestehende Umfeld mitbetroffen und stellt somit eine wichtige Komponente der Therapie dar.

Studien der letzten Jahre zeigten auf, dass die Lebensqualität von Patienten mit chronischen Lebererkrankungen, insbesondere Leberzirrhose maßgeblich beeinträchtigt ist [11]. Das Überleben der Patienten ist mit dem Grad der Beeinträchtigung der Lebensqualität vor allem beim Auftreten von Aszites verbunden [12]. Nichtsdestotrotz fehlen vor allem Daten beim Vorliegen eines akut – auf – chronischen Leberversagens. Vor allem ist wenig über die Auswirkungen auf die Lebensqualität der Angehörigen bei Versorgung eines Patienten mit akuter Dekompensation der vorherrschenden Leberzirrhose bekannt. Vergleichende Studien bei Patienten mit anderen chronischen Erkrankungen wie Tumorerkrankungen konnten eine relevante Einschränkung der Lebensqualität der Patienten sowie der Angehörigen zeigen [13]. Ebenso ist bekannt das Angehörige von Patienten mit Leberzirrhose unter einer erhöhten psychosozialen Belastung leiden [14]. Vor allem die hepatische Enzephalopathie zeigt eine besonders starke negative Auswirkung auf die Angehörigen der Patienten [15]. Dabei ist bekannt, dass Patienten neben einer optimalen medizinischen Behandlung auch von der intensiven medizinischen Ausbildung und psychologischen Therapie der Angehörigen profitieren [16].

Ziel dieser prospektiven, klinischen Studie ist es die Lebensqualität der Patienten und die psychosoziale Belastung der nahen Angehörigen im Falle einer stationär zu behandelnder dekompensierter Leberzirrhose zu untersuchen. Insbesondere der Vergleich zwischen der Belastung bei Vorliegen eines ACLF ist von großem Interesse.

### **3.2 Auswahl der Studienteilnehmer**

Von Mai 2017 bis zum Mai 2018 wurden insgesamt 63 Patienten auf das Vorliegen der Einschlusskriterien untersucht. Zu den Einschlusskriterien zählen Patienten mit einer bekannten oder neu diagnostizierten Leberzirrhose und einer stationär behandlungsbedürftigen Komplikation. Die Diagnose der Leberzirrhose wurde aufgrund klinischer, laborchemischer, radiologischer sowie histologischer Kriterien gestellt. Zu den Ausschlusskriterien zählen sonstige chronische Erkrankung sowie

Tumorerkrankungen wie auch das hepatozelluläre Karzinom. Patienten mit akutem Leberversagen wurden ebenso wie Patienten nach Lebertransplantation von der Studie ausgeschlossen. Zu den möglichen Dekompensationen der Leberzirrhose zählen das Auftreten einer hydropen Dekompensation, einer spontanen bakteriellen Peritonitis, hepatischen Enzephalopathie, anderer bakterieller Infektionen, gastrointestinalen Blutungen, eines akuten Nierenversagens (ANV) oder der Notwendigkeit einer Intervention/ Operation. Der Beobachtungszeitraum betrug 12 Monaten nach Studienbeginn. Patienten, die im Beobachtungszeitraum sich einer Lebertransplantation unterziehen mussten, wurden als Verstorbene gewertet. Von Mai 2017 bis Mai 2018 konnten insgesamt 63 Patienten im Zirrrose-Zentrum Mainz (CCM) der Universitätsklinik Mainz für die prospektive Studie rekrutiert werden. Davon wiesen 15 Personen ein akut – auf – chronisches Leberversagen bei stationärer Aufnahme auf. Unter dem Begriff eines akut – auf - chronisches Leberversagens (ACLF) werden, wie zuvor beschrieben, Patienten zusammengefasst, welche eine akute Dekompensation ihrer Leberzirrhose und ein zusätzliches Organversagen mit oft hohen Kurzzeitmortalitäten entwickeln [59]. Intensivpflege und Organunterstützung sind für viele Betroffenen mit ACLF lebensnotwendig [62].

Im Allgemeinen wurde von jedem Patienten ab Tag 1 bis maximal Tag 14 das Vorhandensein einer akut dekompensierten Leberzirrhose berechnet. Die Bestimmung eines ACLF fand mit Hilfe der Spezifikation des CLIF-Konsortiums (Chronic liver failure score) statt.

Dieser setzt sich aus den folgenden Parametern zusammen:

1. Serum-Bilirubin (mg/dl)
2. Serumkreatinin (mg/dl), Dialysepflicht (ja/nein)
3. West-Haven-Klassifikation (HE Grad 0-4)
4. International Normalized Ratio (INR)
5. Mittlerer arterieller Druck (MAD/ MAP, mmHg)
6. Therapie mit Vasopressoren (ja/nein)
7. Arteriellen Sauerstoffpartialdruck (PaO<sub>2</sub>, mmHg) oder kapillare Sauerstoffsättigung (SpO<sub>2</sub>, %)
8. inspiratorische Sauerstofffraktion (FiO<sub>2</sub>, %)
9. mechanische Beatmung (ja/nein)

[63]

Die Einteilung der Verteilungsgruppen fand durch Verwendung der maximalen ACLF-Stufe während der Behandlung statt.

Bei Erfüllen der Einschlusskriterien und fehlender Ausschlusskriterien erfolgte die Aufklärung mit Einholen der schriftlichen Zustimmung zur Teilnahme an der Studie. Bei Studieneinschluss erfolgte die Erhebung der deutschen, validierten Version des Chronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ). Zudem wurde eine kurze Beziehungsanalyse durchgeführt, um das Verhältnis zwischen dem Patienten und der nahestehenden Person einzuordnen. Dabei spielen die Verwandtschaftsgrade bzw. Vertrautheit sowie die gemeinsame verbrachte Zeit innerhalb einer Woche eine ausschlaggebende Rolle. Als Bezugsperson wurde die am nächsten stehenden Angehörigen gewertet.

Die Bezugspersonen wurden zu Studienbeginn mit dem World Health Organization Quality of Life (WHOQOL), sowie dem Zarit Burden Interview befragt. Diese dienten der Bestimmung der Lebensqualität der Angehörigen sowie der Bestimmung des psychosozialen Stresses.

Generell wurden nur die Daten von Tag 1 (63 Patienten) ausgewertet. Bereits während der zweiten Befragungsrunde (Tag 90) zeigte sich 22 Lost – to follow up. An den Erhebungsdaten vom 180. und 360. Tag zeichnete sich ebenfalls eine geringe Beteiligung ab.

### **3.2.1 Ethik**

Die prospektive Studie wurde gemäß den ethischen Leitlinien der überarbeiteten Deklaration von Helsinki von 1975 (6. Revision, 2008) durchgeführt. Das Studienprotokoll wurde von der zuständigen Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz bewilligt (Nr. 837.232.17 [11066]). Eine schriftliche Einwilligung wurde vor Beginn der Studienteilnahme von jedem Teilnehmer eingeholt.

### **3.3 Datenerhebung**

Nach Einholen der Einverständniserklärung erfolgte die Erhebung der Lebensqualität der Patienten sowie deren Angehörigen. Zudem erfolgte die Einschätzung der psychosozialen Belastung der Angehörigen und eine Beziehungsanalyse.

Anschließend erfolgte die Befragung mit den oben genannten Fragebögen analog an Tag 90, 180 und 360. Die Fragen wurden postalisch oder persönlich zugestellt.

Insgesamt konnten 63 Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose in die Studie aufgenommen werden. Dabei zeigten bei Studieneinschluss 15 ein akut - auf - chronisches Leberversagen und 21 Patienten entwickelten in den ersten 14 Tagen ein ACLF.

Neben den oben genannten Daten erfolgte zudem die Erhebung wichtiger klinischer Parameter. Dazu zählte eine allgemeine Anamnese sowie zur bestehenden Leberzirrhose, krankheitsspezifische Komorbiditäten und die Sozialanamnese. Ein besonderes Augenmerk lag auf den zwischenmenschlichen Beziehungen. Hierfür wurden Bögen zum zeitlichen Rahmen (Weniger/ mehr als 15 Stunden/Woche) und ein evtl. Zusammenleben erstellt. Zu jedem Befragungszyklus (Tag 1, 90, 180 und 360) wurden exakt dieselben Fragen in derselben Reihenfolge sowie demselben Wortlaut gestellt. Die Fragebögen befinden sich im Anhang der Dissertation.

### 3.3.1 Organversagen bei chronischem Leberversagen (CLIF-C-ACLF-Scores)

Die Europäische Stiftung für die Untersuchung des Organversagens bei chronischem Leberversagen (CLIF; CLIF-OF-Score) hat diagnostische Kriterien für die Einstufung vorgenommen, welche eine modifizierte Variante des SOFA-Scores (Sequential Organ Failure Assessment) darstellen [59, 64]. Ein CLIF-Konsortium leitete und validierte ihn zu dem heutigen CLIF-C-ACLF-Score ab, damit sich die Prognosen der Mortalität bei Patienten mit ACLF präziser bestimmen lassen [64]. Alter und Leukozyten des Erkrankten, sowie der CLIF-OF-Score werden miteinander kombiniert und bilden den modifizierten CLIF-C-ACLF-Score. Der zusammengesetzte Score ermöglicht einen linearen Bereich von 0 bis 100 zu generieren.

Die Berechnung wurde wie folgt kombiniert:

$$CLIF - C - ACLF = 10x(0,33xCLIF - OFs + 0,04xAlter + 0,63x \ln(Leukos)) - 2$$

[64]

Demnach ist die Genauigkeit der 28-Tage-Mortalität von Personen mit ACLF beim CLIF-C-ACLF-Score genauer als die vom Child-Pugh-Score oder dem MELD-Score. Eine um 25% verbesserte Aussagekraft über die Kurzzeitmortalität kann dem CLIF-C-ACLF-Score zugeschrieben werden [64].

In unserer Studie wurden die notwendigen Werte, im Rahmen stationär notwendiger Blutentnahmen, erhoben und die jeweiligen Scores mit Hilfe von vorinstallierten Kalkulatoren (CLIF Research) berechnet [63].

### **3.3.2 Beziehungsanalyse**

Der Beziehungsanalysebogen diente der direkten Abfrage demografischer Daten von Patienten und deren Angehörigen. Merkmale wie Alter, Geschlecht und soziale Informationen wie Ausbildung, Beruf, Wohnsituation und Familienstand wurden dadurch erhoben. Dabei wurde bei der Erfassung des Zusammenlebens bzw. des regelmäßigen Kontaktes unterteilt in weniger oder mehr als 15 Stunden in der Woche. Anhand des Beziehungsanalysebogens konnte die Beziehung zwischen Patienten und nächster Bezugsperson wiederholt evaluiert werden. Der Fragebogen befindet sich im Anhang (Anhang 1).

### **3.3.3 Chronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ)**

Der Fragebogen zu chronischen Lebererkrankungen stellt ein Instrument zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit chronischen Lebererkrankungen dar. Er wurde in die deutsche Sprache übersetzt und validiert. In einer Studie von Häuser et al. konnte festgestellt werden, dass die Akzeptanz der deutschen Version (CLDQ-D) bei den teilnehmenden Patienten hoch war. Der Fragebogen weist eine zufriedenstellende Diskriminanzvalidität und eine gute Zufriedenheit auf [65].

Insgesamt umfasst der Fragebogen zur Beurteilung der Lebensqualität von Patienten mit chronischen Lebererkrankung 29 Fragen. Sie beziehen sich alle auf die letzten zwei zurückliegenden Wochen. Thematisiert und gruppiert werden dabei sechs verschiedene, krankheitsspezifische Teilbereiche und Aktivitäten des alltäglichen Lebens.

1. Systemische Symptome (5 Items)
2. Abdominelle Symptome (3 Items)
3. Müdigkeit (5 Items)
4. Aktivität (3 Items)
5. Emotionale Funktionen (8 Items)



## 6. Sorgen (5 Items)

[65, 66]

Die aufgelisteten Antwortmöglichkeiten sind in Form einer Likert-Skala aufgeführt. Dieses Verfahren dient der Erfassung der persönlichen Einstellung zu vorgegebenen Fragestellungen. Hierbei wird den Befragten eine mehrstufige Auswahl an Antwortmöglichkeiten vorgeschlagen, denen sie mehr oder weniger zustimmen bzw. die sie ablehnen können [67]. Die Punkte der einzelnen Fragen auf dem Bogen werden addiert und ergeben eine Gesamtpunktzahl. Je höher diese ausfällt, desto besser die überprüfte Lebensqualität des Patienten. Aufgeführten Antwortmöglichkeiten:

1: immer

2: meistens

3: einen Großteil der Zeit (häufig)

4: einen Teil der Zeit (wiederholt)

5: nur wenig (manchmal)

6: kaum

7: nie

Da die Fragebögen sich stets auf die vorangegangenen zwei Wochen beziehen, war es möglich nachzuvollziehen, welche Probleme die Patienten das letzte Jahr dauerhaft oder kaum begleiteten bzw. welche mit einer Verbesserung oder Verschlechterung des Allgemeinzustandes korrelierten.

Die Testauswertung wurde anhand der Fragen und der vorgegebenen Kategorien mit den jeweils zugeteilten Items vorgenommen. Punkte der einzelnen Domänen wurden addiert und durch die Anzahl der Items dividiert.

Der für diese Studie verwendete CLDQ-Fragebogen befindet sich ebenfalls im Anhang (Anhang 2).

### **3.3.4 Zarit Burden Interview (ZBI)**

Dieser Fragebogen wurde ursprünglich zur Objektivierung der subjektiven Belastung der pflegenden Personen demenzkranker Patienten erstellt. Zudem ist es möglich, die

psychische Gesundheit der Pflegenden widerzuspiegeln. Anwendung fand dieser Fragebogen beispielweise bei Angehörigen von Patienten mit amyotropher Lateralsklerose (ALS), chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (chronic obstructive pulmonary disease, COPD), Schlaganfall (Apoplex, Hirnschlag) oder allgemeinen Behinderungen. Der Bogen umfasst insgesamt 22 Fragestellungen, die zur Einschätzung der Stressbelastung beitragen (Anhang 3). Die Korrelation der ZBI-Werte ist stärker mit den depressiven Verstimmungen der Pflegenden und den Verhaltensproblemen (z.B. HE, Angst, Stress, Schmerzen) der Erkrankten als mit dem kognitiven und funktionellen Status zu betrachten [68-71]. Hierbei wurde wiederum eine Likert-Skala verwendet mit 5 Antwortmöglichkeiten. Diese lauten:

0: nie

1: selten

2: manchmal

3: häufig

4: immer

Die Interpretation wurde wie folgt festgelegt:

0 – 21        keine bis leichte Belastung

21 – 40       milde bis mäßige Belastung

41 – 60       mäßige bis starke Belastung

61 – 88       starke Belastung

[72]

### **3.3.5 World Health Organization Quality of Life (WHOQOL-BREF)**

Der WHOQOL-Fragebogen besteht ursprünglich aus 100 Fragen zum Thema Lebensqualität. Der WHOQOL-BREF stellt hierbei die Kurzform dar und beinhaltet die 26 wichtigsten Fragen zur selben Thematik. Die Bezugspersonen werden gebeten sich bei der Bearbeitung der Fragen auf die vergangenen zwei Wochen zu beziehen. Die Lebensqualität wird von der WHOQOL-Group als eine subjektive Einschätzung und Wahrnehmung der eigenen Person in der Gesellschaft, Kultur- und Umwelt betrachtet. Dabei spielt die Stellung des Menschen im Leben, bezogen auf den Zusammenhang

mit dem gesellschaftlichen Wertesystem und in welcher Relation er zu seinen eigenen Erwartungen, Standards, Sorgen und Zielen steht, eine bedeutende Rolle. Darüber hinaus wurde der WHOQOL-BREF in mehrere Sprachen darunter auch Deutsch übersetzt und validiert [73]. Die Auswertung findet über die vordefinierten Punktwerte statt. Diese sind nachfolgend aufgeführt:

1: sehr schlecht / überhaupt nicht

2: schlecht / ein wenig

3: mittelmäßig

4: gut / überwiegend

5: sehr gut / völlig

Die 4 Gesundheitsdomänen, welche erfragt werden, lauten:

1. Physische Gesundheit
2. Psychische Gesundheit
3. Soziale Beziehungen
4. Umwelt

[73]

Der schlechtmöglichste Gesundheitszustand wird mit 0 Punkten definiert. Je höher die erreichte Punktzahl, desto besser der subjektiv erfragte Gesundheitszustand [73]. Der verwendete Fragebogen befindet sich im Anhang (Anhang 4).

### 3.3.6 Laboruntersuchung

Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses erfolgte im Rahmen der routinemäßigen stationären Behandlung die zusätzliche Bestimmung nachfolgender Laborparameter:

1. Natrium (mmol/l)
2. Kreatinin (mg/dl)
3. Serum-Bilirubin (mg/dl)
4. Albumin (g/l)
5. INR
6. C-reaktives Protein (CRP, mg/l)
7. Leukozytenzahl ( $10^9/l$ )

8. Hämoglobin (roter Blutfarbstoff)
9. Thrombozytenzahl (Blutplättchen)
10. Model of End Stage Liver Disease (MELD)

Zur Berechnung des ACLF- bzw. CLIF-Scores konnten die abgenommenen Werte verwendet werden. Die Ermittlung der Werte fand über den Calculator - Clif Research statt [63].

Eine Übersicht über die bestimmten Laborwerte und die dazugehörigen Grenzwerte zeigt Tabelle 6.

*Tabelle 6: Laborparameter und Referenzwerte [74]*

Laborparameter	Referenzwerte
<b>Blutbild:</b>	
Hämoglobin	12-18 g/dl
Leukozyten	3,5-10/nl
Thrombozyten	150-360/nl
<b>Nierenwerte:</b>	
Kreatinin	0,6-1,3 mg/dl
<b>Entzündung:</b>	
CRP	<5 mg/l
<b>Leberwerte:</b>	
Albumin	34-48 g/l
Gesamt-Bilirubin	0,2-1,2 mg/dl
<b>Gerinnung:</b>	
INR	0,85-1,15
<b>Elektrolyte:</b>	
Natrium	136 -145 mmol/l

Bei bestehendem Aszites und dem Verdacht auf eine Infektion fand eine Aszitespunktion zum Ausschluss einer spontanen bakteriellen Peritonitis statt. Im diagnostischen Vorgehen werden zwei Blutkulturen (aerob und anaerob) mit dem Aszitespunktat beimpft. Oftmals bleibt der direkte Keimnachweis dennoch aus. Lediglich bei knapp 50% können mikrobiologische Methoden ein Bakterium nachweisen [75]. Aus diesem Grund spricht man ebenso von einer spontanen bakteriellen Peritonitis, wenn die Anzahl der neutrophilen Granulozyten  $>250/\text{mm}^3$  im Punktat beträgt. Eine engmaschige Kontrolle der klinischen und laborchemischen Parameter ist demnach unumgänglich. Verbessert sich der Zustand des Patienten nicht bzw. verschlechtert sich zunehmend, sollte eine Evaluierung der Therapie und ein möglicher Wechsel der bisherigen Therapie in Betracht gezogen werden [41].

### 3.3.7 Model of End Stage Liver Disease (MELD-Score)

Der Punktwert des MELD-Scores beläuft sich zwischen 6 und 40 Punkten. Der Wert ermöglicht Rückschlüsse auf das Kurzzeitüberleben der nächsten 3 Monaten bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose zu ziehen. Ein niedriger MELD-Score impliziert dabei eine hohe Wahrscheinlichkeit die kommenden 3 Monate zu überleben. Erhöhte Punktzahlen gehen mit einem vermehrten Risiko innerhalb der nächsten 3 Monate an den Folgen der Lebererkrankung zu versterben einher. Liegt der Wert bei 40, ist ein Überleben in den darauffolgenden 3 Monaten ohne Lebertransplantation bei annähernd 0% einzustufen [3, 57, 76, 77].

In der Beurteilung bzw. Berechnung des Scores werden folgende Variablen berücksichtigt:

1. Serum-Kreatinin (mg/dl)
2. Serum-Bilirubin (mg/dl)
3. Serum-Natrium (mmol/l)
4. INR
5. Dialyse 2x/ Woche (ja/nein)

[78]

Anhand der Laborwerte (Serumkreatinin, Serumbilirubin und INR) berechnet sich der MELD-Score über die unten aufgeführte Formel. Dieser wird als labMELD bezeichnet:

$$6,3 + [0,957 \times \ln (\text{Kreatinin}) + 0,378 \times \ln (\text{Bilirubin}) + 1,12 \times \ln (\text{INR}) + 0,643] \times 10$$

[76]

### 3.3.8 Statistische Analyse

Die erhobenen Werte wurden in einer Exceltabelle erfasst. Mittels Microsoft Excel365, SPSS Software Version 23.0 und R-Statistik wurden die statistischen Analysen durchgeführt. Der Vergleich von kontinuierlichen Variablen erfolgte durch die Anwendung des Student's T-Tests oder Mann-Whitney-U-Tests nach Untersuchung der Normalverteilung. Kategoriale Variablen werden als Häufigkeiten und Prozentsätze dargestellt. Mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests konnten diese verglichen werden. Als statistisch signifikant zählten P-Werte unter 0,05 (<5%). Die gesamte

Datenanalyse der Untersuchung war explorativ. Eine Anpassung für multiple Tests hat nicht stattgefunden.

Korrelationsanalysen fanden Verwendung, um einen linearen Zusammenhang zweier metrisch skalierten Variablen nachzuweisen (beispielsweise bei der Untersuchung eines Kontextes zwischen einem organischen Versagen und der Lebensqualität). Das gewählte Signifikanzniveau lag ebenfalls unter 0,05% (<5%). Voraussetzung für dieses Verfahren ist neben dem metrisch skalierten Datenmaterial eine Normalverteilung der beiden Zufallsvariablen. In dieser Studie ließen sich dadurch lineare Zusammenhänge überprüfen. Der Korrelationskoeffizient nach Bravais Pearson kann Werte zwischen -1 und +1 annehmen. Negative Zahlen stehen für einen negativen („-1“=vollständig negativen) und positive für einen positiven („+1“= vollständig positiven) linearen Zusammenhang. Im Gegenzug bedeutet ein Wert von Null, dass die beiden geprüften Variablen nicht miteinander korrelieren und somit kein Zusammenhang besteht [79].

Korrelationskoeffizient nach Pearson:

$$t = \frac{r * \sqrt{n} - 2}{\sqrt{1 - r^2}}$$

## 4. Ergebnisse

### 4.1.1 Charakteristik und Analyse der Studienkohorte

Nach Anwendung der oben beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien war es möglich ein Patientenkollektiv von 63 Patienten mit Leberzirrhose zusammenzustellen. Davon litten 15 Personen an einem ACLF. Alle zeigten das Bild einer dekompensierten Leberzirrhose. Die Rekrutierung der Betroffenen fand stationär an der Universitätsmedizin Mainz über den Zeitraum von einem Jahr (Mai 2017 – Mai 2018) statt.

Die Geschlechterverteilung ergab Werte von 60% (n=38) männlicher und 40%(n=25) weiblicher Patienten. Das Alter der Einbezogenen lag im Median bei 59 Jahren (Altersspanne: 23-89 Jahren). Alle Patienten erhielten eine Schulausbildung, welche im Median bei 10 Jahren lag (Spannweite zwischen 9-12 Jahren). Die Unterscheidung der Patienten der beiden Patientengruppen zeigte, dass die Studienteilnehmer mit einem ACLF zu 73,3% männlich und 26,7% weiblich waren. Die Gruppe der teilnehmenden Patienten -ohne ACLF zeigte eine ausgeglichene Geschlechterverteilung. Hier konnten Werte von 56,3% (n= 27) für das männliche und 43,7% (n=21) für das weibliche Geschlecht erhoben werden (Tabelle 7).

*Tabelle 7: Charakteristik der Studienkohorte*

Variablen		Gesamtkollektiv n=63 (100%); Median [IQR]	Akut- auf- chronisches- Leberversagen n=15 (24%)	Dekompensierte Leberzirrhose n=48 (76%)
Geschlecht	männlich	38(60%)	11(73%)	27(56%)
	weiblich	25(40%)	4(27%)	21(44%)
Alter		59[23; 67]	61[56;68]	59[51;66]
Schuljahre		10[9;12]	9[9;10]	10[9;10]

### 4.1.2 Ätiologie und Schweregrad

Die führende Ätiologie der Leberzirrhose war chronischer Alkoholkonsum (64% aller Befragten (n=40)) gefolgt von der NASH – assoziierten Leberzirrhose (25% (n=16)). An dritter Stelle stehen mit jeweils 5% (n=3) die viralen und Autoimmunhepatitiden (Abbildung 2). Alle Ätiologien zeigten im direkten Vergleich keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden untersuchten Gruppen (Tabelle 8).

Zu Studienbeginn wies der Großteil der Patienten einen Child-Pugh-Score B (41%; n=26; 1-Jahres- Überlebensrate von 81%) auf. Typ A (1-Jahres- Überlebensrate von

100%) und Typ C (1-Jahres- Überlebensrate von 45%) waren annähernd mit 29% (Child A=19, Child C=19) vertreten [20]. Über den MELD-Score sowie der Child-Pugh- Klassifikation ist es möglich den Schweregrad der vorliegenden Leberzirrhose einzuteilen. Der mediane labMELD-Score des Gesamtkollektivs betrug 17. Bei den Patienten mit einer bestehenden ACLF hingegen konnte ein Wert von 21 und bei den dekompensierten Leberzirrhotikern von 16 berechnet werden (Tabelle 8).

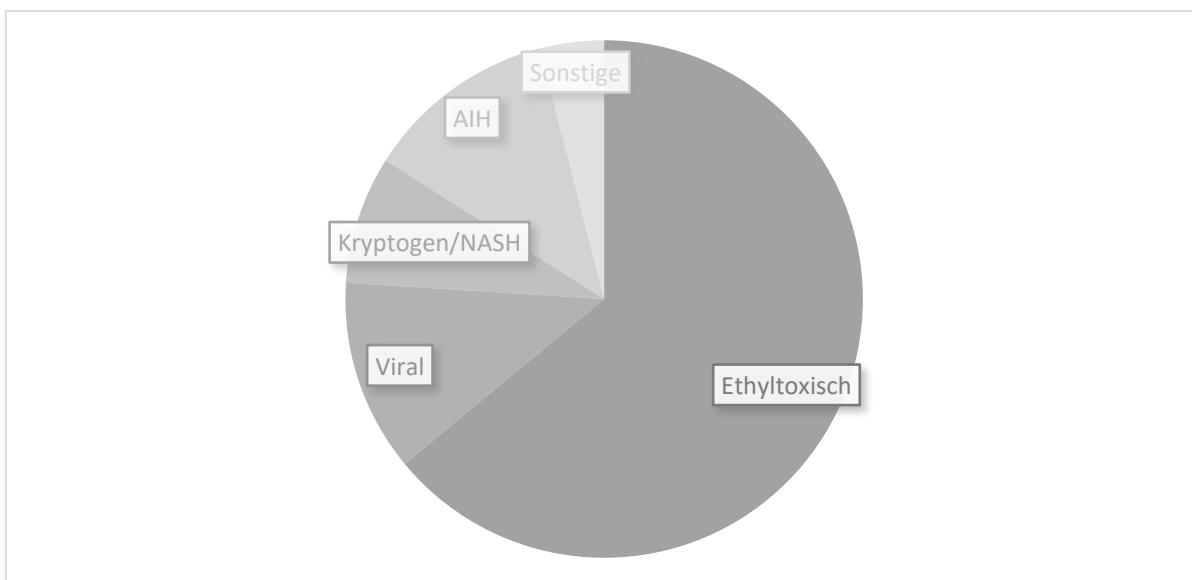


Abbildung 1: Prozentuale Ätiologieverteilung der Studienkohorte

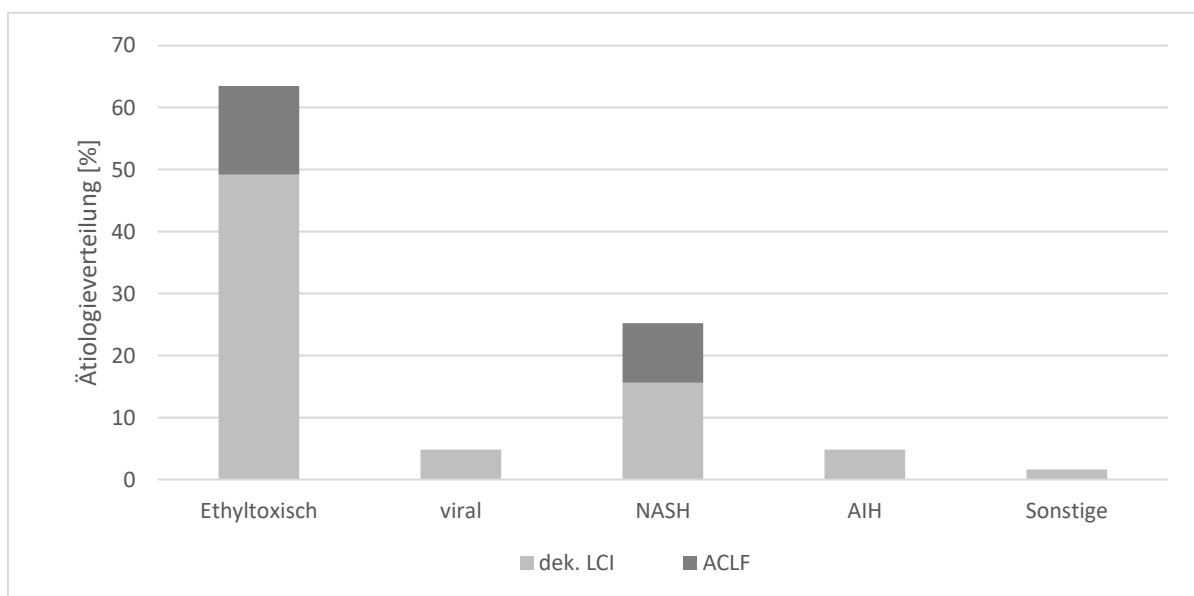


Abbildung 2: Prozentuale Ätiologieverteilung der Patienten mit und ohne ACLF



Tabelle 8: Ätiologie und Schweregrad der Leberzirrhose. Signifikante Ergebnisse sind durch Sterne gekennzeichnet ( $p < 0,001$  \*\*\*;  $p < 0,01$  \*\*,  $p < 0,05$  \*).

Ätiologie	Gesamtkollektiv n=63 (100%)	Akut- auf- chronisches- Leberversagen n=15 (24%)	Dekompensierte Leberzirrhose n=48 (76%)	P-Wert
Ethyltoxisch	40 (64%)	9 (60%)	31 (64%)	0.99 <sup>(a)</sup>
NAFLD/ NASH	16 (25%)	6 (40%)	10 (21%)	0.25 <sup>(a)</sup>
Virale Hepatitis	3 (5%)	0 (0%)	3 (6%)	1 <sup>(b)</sup>
AIH	3 (5%)	0 (0%)	3 (6%)	1 <sup>(b)</sup>
Sonstige	1 (2%)	0 (0%)	1 (2%)	1 <sup>(b)</sup>
(a):	Chi <sup>2</sup> -Test			
(b):	Fisher's exact test			
<b>Schweregrad der Leberzirrhose</b>				
<b>Child-Pugh-Klassifikation</b>				
A (5-6 Punkte)	19 (30%)	1 (7%)	18 (37%)	
B (7-9 Punkte)	26 (41%)	9 (60%)	17 (35%)	
C (10-15 Punkte)	18 (29%)	5 (33%)	13 (27%)	
<b>labMELD Median [IQR]</b>	17 [6;38]	21 [11;38]	16 [6;34]	

Die erkrankten Personen mit einer akuten Problematik (ACLF) hatten in dieser Studie einen höheren MELD-Score als Patienten mit einer dekompensierten Leberzirrhose und dem Ausbleiben eines ACLF ( $p=0,008$ ) (Tabelle 10).

Tabelle 9: Der MEDL-Score in Abhängigkeit von Patienten mit und ohne ACLF (T-Test). Signifikante Ergebnisse sind durch Sterne gekennzeichnet ( $p < 0,001$  \*\*\*;  $p < 0,01$  \*\*,  $p < 0,05$  \*).

Parameter	Gesamtkollektiv n=63 (100%)	Akut- auf- chronisches- Leberversagen (ACLF) n= 15 (24%)	Dekompensierte Leberzirrhose n=48 (76%)	P-Wert
MELD-Score (Mittelwert; Standardabweichung)	18 ± 6,7	21 ± 7	16 ± 6	<b>0,008**</b>

#### 4.1.3 Komplikationen der Leberzirrhose

Die häufigste Komplikation innerhalb der Studienkohorte, welche zur Dekompensation und somit zur stationären Aufnahme beitrug, war der Aszites mit 64% aller teilnehmenden Betroffenen. Jedoch konnte hier kein signifikanter Unterschied zwischen ACLF und dekompensierter Leberzirrhose festgestellt werden (Chi<sup>2</sup>-Test:

$p=0,35$ ). Auch bei der spontanen bakteriellen Peritonitis (Chi<sup>2</sup>-Test:  $p=0,39$ ) sowie beim akuten Nierenversagen (Chi<sup>2</sup>-Test:  $p=0,06$ ) ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Ebenso wenig bei anderen bakteriellen Infekten (Chi<sup>2</sup>-Test:  $p=0,62$ ). An zweiter Stelle mit 31% aller Patienten traten Symptome einer hepatischen Enzephalopathie auf. Bei dieser Komplikation konnte zwischen den Patienten mit bzw. ohne ACLF bezüglich des Auftretens einer hepatischen Enzephalopathie keine Signifikanz beobachtet werden (Chi<sup>2</sup>-Test:  $p=0,15$ ). Signifikante Ergebnisse ließen sich hingegen bei den Symptomen einer gastrointestinalen Blutung (Chi<sup>2</sup>-Test:  $p<0,01$ ) und der Notwendigkeit einer Intervention bzw. Operation (Chi<sup>2</sup>-Test:  $p<0,001$ ) feststellen (Tabelle 11).

*Tabelle 10: Anzahl der auftretenden Komplikationen bei Patienten mit bzw. ohne ACLF. Signifikante Ergebnisse sind durch Sterne gekennzeichnet ( $p < 0,001$  \*\*\*;  $p < 0,01$  \*\*,  $p < 0,05$  \*).*

Variablen	Gesamtkollektiv n=63	Akut- auf- chronisches- Leberversagen (ACLF) n= 15	Dekompensierte Leberzirrhose n=48	P-Wert (Chi <sup>2</sup> - Test)
Aszites	40 (64%)	8 (13%)	32 (51%)	0,35
Spontane bakterielle Peritonitis	12 (19%)	4 (6%)	8 (13%)	0,39
Andere bakteriellen Infekte	11 (17%)	2 (3%)	9 (14%)	0,62
Hepatische Enzephalopathie	20 (32%)	7 (11%)	13 (21%)	0,15
Gastrointestinale Blutungen	10 (16%)	5 (8%)	5 (8%)	<b>&lt;0,01 **</b>
Akutes Nierenversagen	8 (13%)	4 (6%)	4 (6%)	0,06
Intervention/ Operation	9 (14%)	5 (8%)	4 (6%)	<b>&lt; 0,001 ***</b>

#### 4.1.4 Lebensqualität der Patienten anhand des CLDQ-Fragebogens

Die Untersuchung der Lebensqualität von Patienten mit einem bestehenden ACLF und einer dekompensierten Leberzirrhose fand über den CLDQ-Fragebogen statt. In der Gesamtwertung hatten die Kategorien „Müdigkeit“ (Mittelwert:  $\pm$ , Standardabweichung: Zahlen;  $3,48\pm 1,33$ ) und „Sorgen“ ( $3,67\pm 1,64$ ) die geringsten, hingegen „Aktivität“

( $4,41 \pm 1,37$ ) und „Abdominelle Symptome“ ( $4,49 \pm 1,37$ ) die höchsten Punktwerte der Befragten erzielt (Abbildung 3).

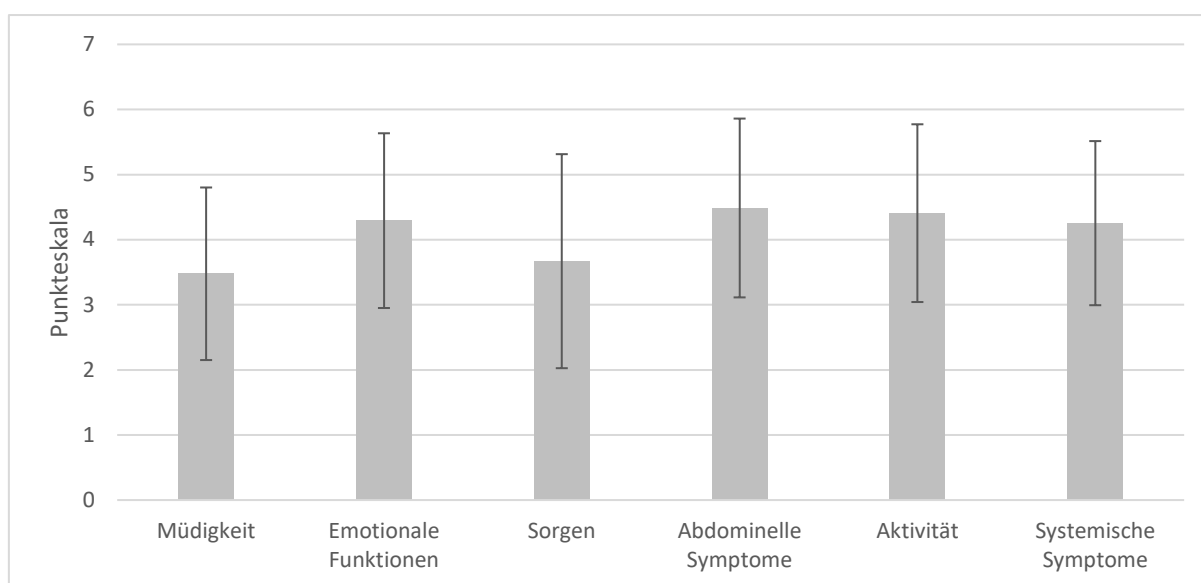


Abbildung 3: Gesamtpunktevergabe der CLDQ-Kategorien in Mittelwerten und Standardabweichungen

Beim direkten Vergleich zeigte sich, dass Patienten mit einem ACLF aufgrund der „systemischen Symptome“, eine signifikant höhere Belastung aufwiesen als die Gruppe der Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose (T-Test:  $t=-1,85$ ,  $p=0,04$ ,  $df=42$ ).

Beim weiteren Betrachten der beiden Subgruppen, gegen die anderen Kategorien des Fragebogens, konnten keine weiteren statistisch signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Eine Unterscheidung fand zwischen „Müdigkeit“ (T-Test:  $t=0,36$ ;  $p=0,36$ ;  $df=61$ ), „Emotionale Funktion“ (Whitney-U-Test:  $W=303,5$ ;  $p=0,37$ ), „Sorgen“ (Whitney-U-Test:  $W=245$ ;  $p=0,06$ ), „Abdominelle Symptome“ (T-Test:  $t=0,64$ ;  $p=0,26$ ;  $df=61$ ) und „Aktivität“ (T-Test:  $t=-0,52$ ;  $p=0,31$ ;  $df=19$ ) statt. In der Gesamtauswertung des CLDQ zeigten sich ebenfalls keine erheblichen Abweichungen zwischen den beiden Fraktionen (Tabelle 12).

Tabelle 11: Vergleich der Subgruppen des CLDQ von Patienten mit ACLF und ohne ACLF. Signifikante Ergebnisse sind durch Sterne gekennzeichnet ( $p < 0,001$  \*\*\*;  $p < 0,01$  \*\*,  $p < 0,05$  \*).

Parameter	Gesamtkollektiv [n=63]	Akut- auf- chronisches- Leberversage n (ACLF) [n= 15]	Dekompensiert e Leberzirrhose [n=48]	P- Wert
Müdigkeit (Mittelwert; SD)	3,48 ±1,33	3,59 ±1,22	3,44 ±1,35	0,36 <sup>(a)</sup>
Emotionale Funktion (Mittelwert; SD)	4,29 ±1,34	4,02 ±1,33	4,38 ±1,33	0,37 <sup>(a)</sup>
Sorgen (Mittelwert; SD)	3,67 ±1,64	2,96 ±1,42	3,89 ±1,65	0,06 <sup>(a)</sup>
Abdominelle Symptome (Mittelwert; SD)	4,49 ±1,37	4,69 ±1,43	4,42 ±1,35	0,26 <sup>(b)</sup>
Aktivität (Mittelwert; SD)	4,41 ±1,37	4,22 ±1,62	4,47 ±1,27	0,30 <sup>(b)</sup>
Systemische Symptome (Mittelwert; SD)	4,25 ±1,26	3,85 ±0,76	4,38 ±1,36	<b>0,04*</b> (b)
Gesamtlebensqualität (Mittelwert; SD)	4,05 ±1,10	3,73 ±1,0	4,15 ±1,12	0,11 <sup>(b)</sup>
(a):	Mann-Whitney-U-Test			
(b):	T-Test			

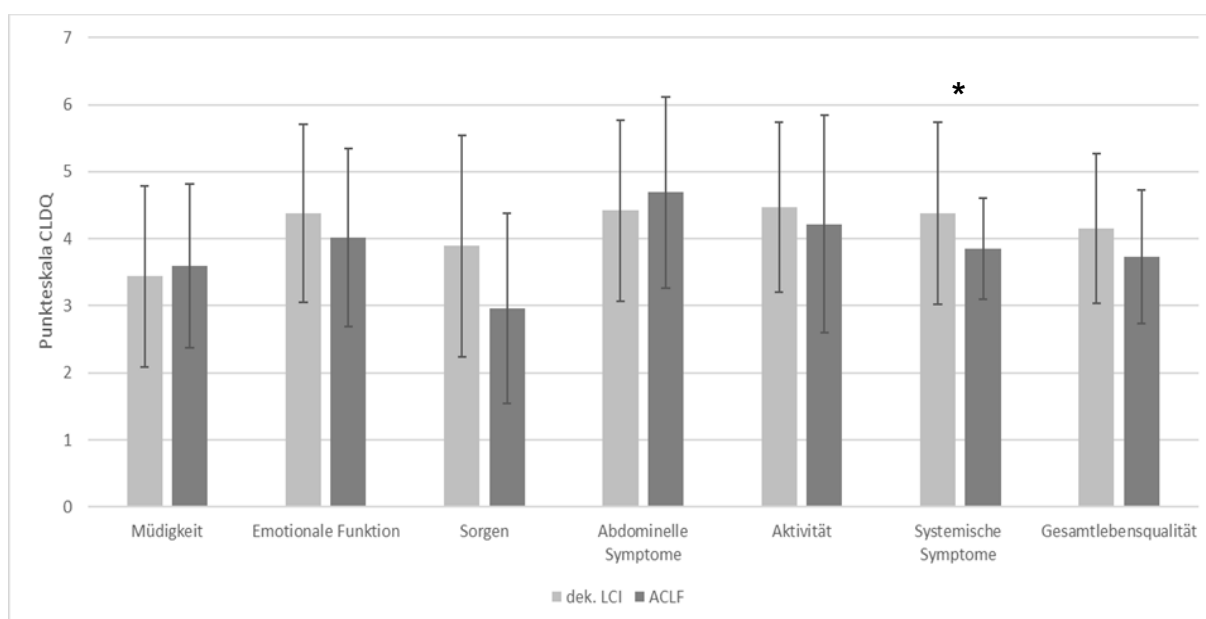


Abbildung 4: Vergleich der Subgruppen des CLDQ von Patienten mit bzw. ohne ACLF in Mittelwerten mit Standardabweichungen. Signifikante Ergebnisse ( $p < 0,05$ ) sind durch Sterne gekennzeichnet.

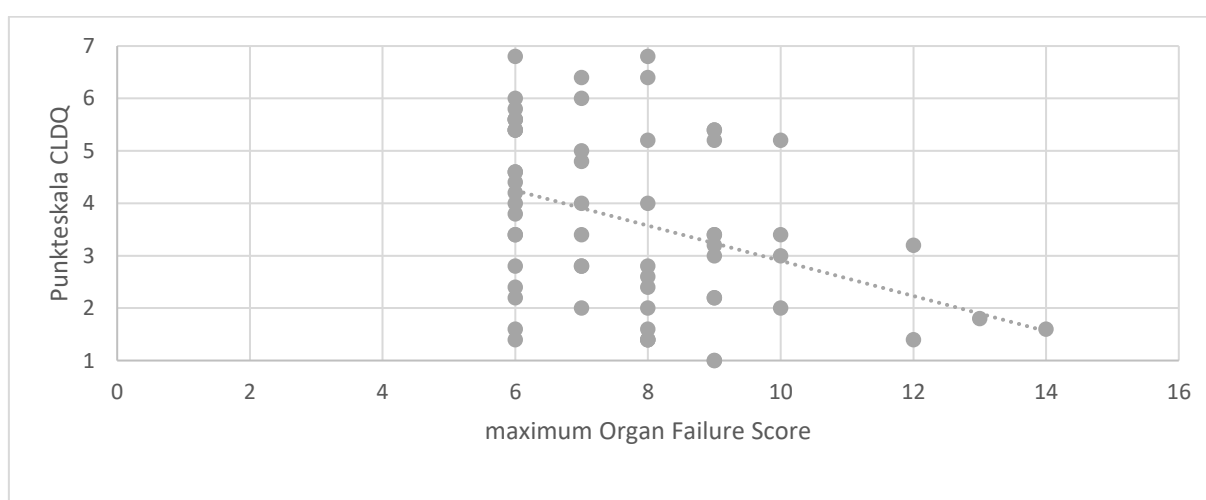
#### 4.1.4.2 Grad des Organversagens (organ failure, OF) in Abhängigkeit der Lebensqualität (CLDQ)

Bei der Betrachtung des Gesamtkollektivs besteht eine signifikante negative Korrelation zwischen OF-Bewertung und CLDQ in den Fragen der „Sorgen“ (Pearson-Korrelationstest [Pearson]:  $r=-0,37$ ,  $p=0,01$ ), „Systemischen Symptome“ (Pearson:  $r=-0,36$ ,  $p=0,01$ ) und „Aktivität“ (Pearson:  $r=-0,27$ ,  $p=0,05$ ) der Patienten. Die Gesamtauswertung zeigte sich ebenfalls negativ korrelierend mit der Lebensqualität der erkrankten Studienteilnehmenden (Pearson:  $r=-0,34$ ,  $p=0,02$ ).

„Müdigkeit“ (Pearson:  $r=-0,22$ ,  $p=0,09$ ), „Emotionale Funktionen“ (Pearson:  $r=-0,26$ ,  $p=0,06$ ) und „Abdominelle Symptome“ (Pearson:  $r=-0,08$ ,  $p=0,54$ ) wiesen keine signifikanten Unterschiede auf (Tabelle 13).

*Tabelle 12: Die Lebensqualität in Abhängigkeit vom Grad des Organversagens (gesamtes Patientenkollektiv). Signifikante Ergebnisse sind durch Sterne gekennzeichnet ( $p < 0,001$  \*\*\*;  $p < 0,01$  \*\*,  $p < 0,05$  \*).*

Parameter	Korrelationskoeffizient r	P-Wert
Müdigkeit	-0,22	0,09
Emotionale Funktionen	-0,26	0,06
Sorgen	-0,38	<b>0,01 **</b>
Abdominelle Symptome	-0,08	0,54
Aktivität	-0,27	<b>0,05 *</b>
Systemische Symptome	-0,36	<b>0,01 *</b>
Gesamt	-0,34	<b>0,02 *</b>



*Abbildung 5: Negative Korrelation zwischen Sorge und Organversagen des Patienten*

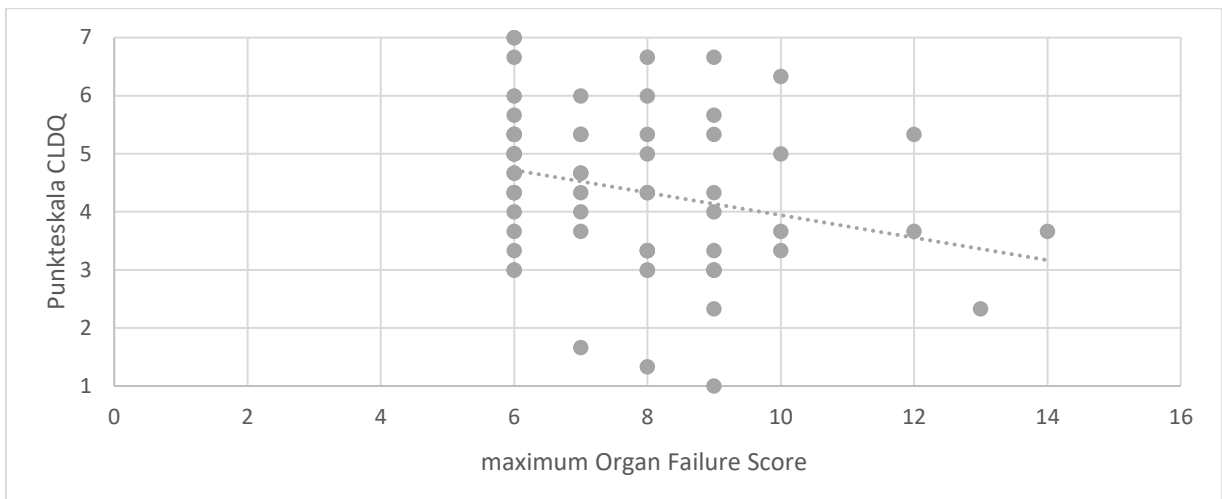


Abbildung 6: Negative Korrelation zwischen Aktivität und Organversagen des Patienten

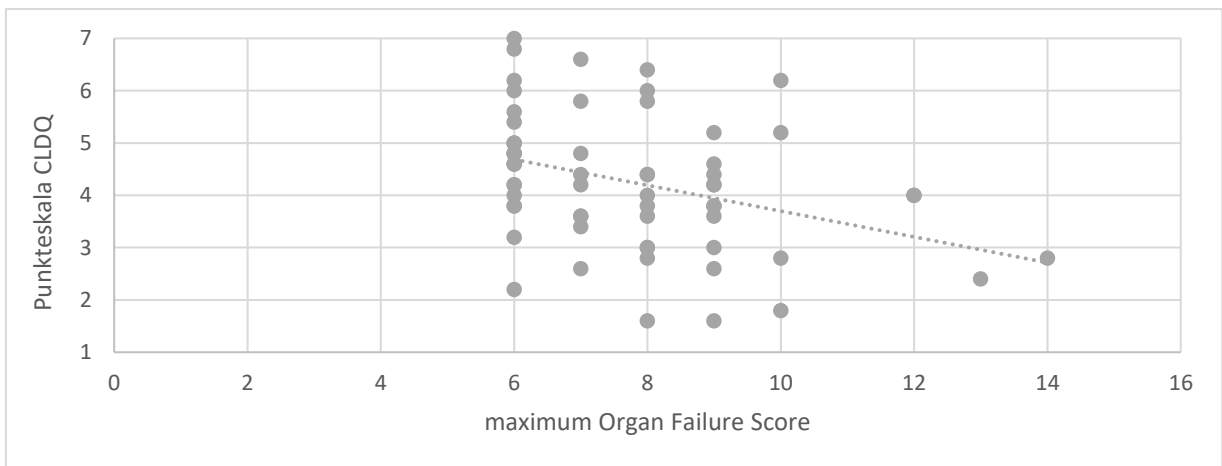


Abbildung 7: Negative Korrelation zwischen Systematischen Symptomen und Organversagen des Patienten

Im Vergleich der beiden Subgruppen zeigten sich kaum Unterschiede zwischen den Patienten mit bzw. ohne ACLF in Bezug auf einen Zusammenhang der Kategorien des CLDQ-Fragebogens („Müdigkeit“, „Emotionale Funktionen“, „Sorgen“, „Abdominelle Symptome“, „Aktivität“ und „Systemische Symptome“) und der Verschlechterung der Organfunktion.

Die separate Betrachtung der Patienten mit ALCF ergab in keiner der Kategorien signifikante Unterschiede (Tabelle 14).

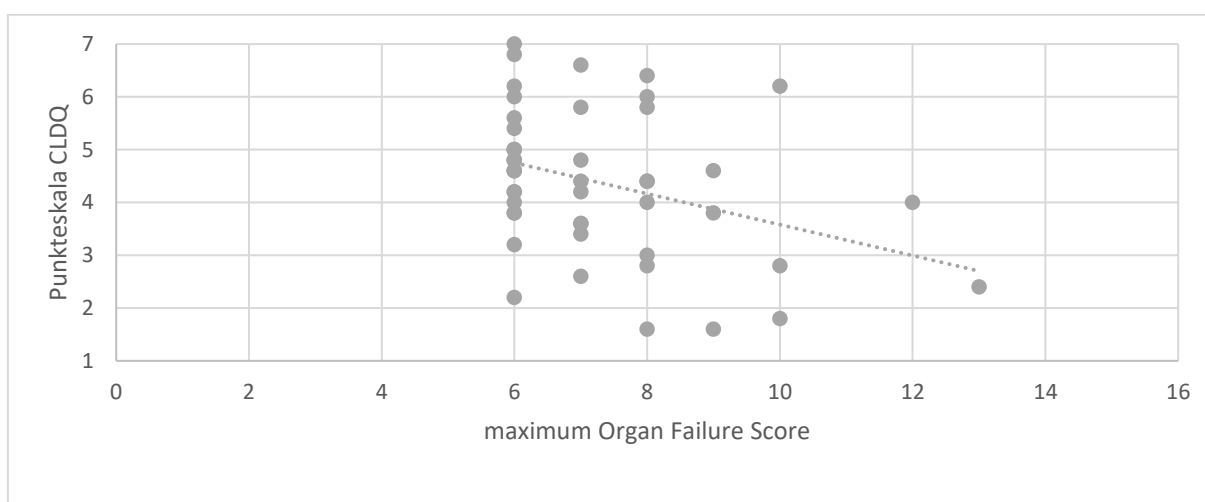
*Tabelle 13: Die Lebensqualität in Abhängigkeit vom Grad des Organversagens (Patienten mit ACLF). Signifikante Ergebnisse sind durch Sterne gekennzeichnet ( $p < 0,001$  \*\*\*;  $p < 0,01$  \*\*,  $p < 0,05$  \*).*

Parameter	Korrelation	P-Wert
Müdigkeit	-0,21	0,46
Emotionale Funktionen	-0,21	0,46
Sorgen	-0,34	0,21
Abdominelle Symptome	0,06	0,84
Aktivität	-0,16	0,57
Systemische Symptome	-0,16	0,57
Gesamt	-0,32	0,24

Hingegen präsentierte sich eine negative Korrelation zwischen „maximum organ failure“ Score und „Systematischen Symptomen“ (Pearson:  $r=-0,35$ ,  $p=0,03$ ) bei Patienten ohne einem bestehendem ACLF. Die anderen Kategorien konnten ebenfalls keinen signifikanten Zusammenhang nachweisen (Tabelle 15).

*Tabelle 14: Die Lebensqualität in Abhängigkeit vom Grad des Organversagens (Patienten ohne ACLF). Signifikante Ergebnisse sind durch Sterne gekennzeichnet ( $p < 0,001$  \*\*\*;  $p < 0,01$  \*\*,  $p < 0,05$  \*).*

Parameter	Korrelation	P-Wert
Müdigkeit	-0,28	0,06
Emotionale Funktionen	-0,23	0,13
Sorgen	-0,29	0,06
Abdominelle Symptome	-0,19	0,20
Aktivität	-0,29	0,06
Systemische Symptome	-0,35	<b>0,03</b> *
Gesamt	-0,30	0,06



*Abbildung 8: Negative Korrelation zwischen Systematischen Symptomen und Organversagen des Patienten*

#### 4.1.4.3 Der MELD-Score in Abhängigkeit mit der Lebensqualität (CLDQ)

Bei der Korrelationsanalyse des gesamten Patientenkollektivs stellte sich ein negativer Zusammenhang zwischen dem MELD-Score und der Lebensqualität des Studienkollektivs heraus. In den Punkten „Müdigkeit“ (Pearson:  $r = -0,26$ ,  $p = 0,04$ ), „Aktivität“ (Pearson:  $r = -0,29$ ,  $p = 0,02$ ) und der „gesamten Lebensqualität“ (Pearson:  $r = -0,29$ ,  $p = 0,02$ ) ließ sich eine signifikant negative Korrelation nachweisen. Alle anderen Gesichtspunkte ergaben keinen signifikanten Unterschied (Tabelle 16).

*Tabelle 15: Die Lebensqualität in Abhängigkeit vom MELD-Score (gesamtes Patientenkollektiv). Signifikante Ergebnisse sind durch Sterne gekennzeichnet ( $p < 0,001$  \*\*\*;  $p < 0,01$  \*\*,  $p < 0,05$  \*).*

Parameter	Korrelationskoeffizient r	P-Wert
Müdigkeit	-0,26	<b>0,04 *</b>
Emotionale Funktionen	-0,19	0,14
Sorgen	-0,22	0,08
Abdominelle Symptome	-0,12	0,35
Aktivität	-0,29	<b>0,02 *</b>
Systemische Symptome	-0,21	0,10
Gesamt	-0,29	<b>0,02*</b>

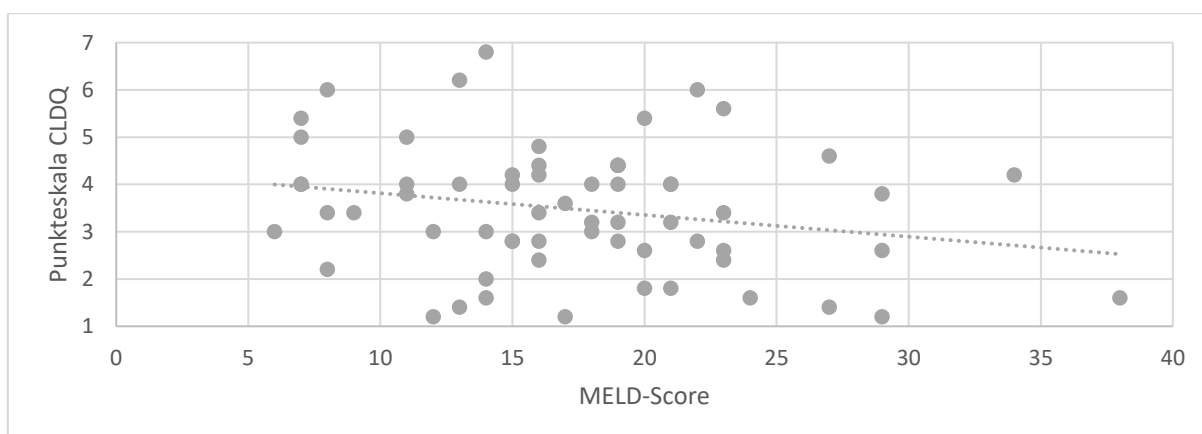


Abbildung 9: Negative Korrelation zwischen Müdigkeit und MELD- Score des Patienten



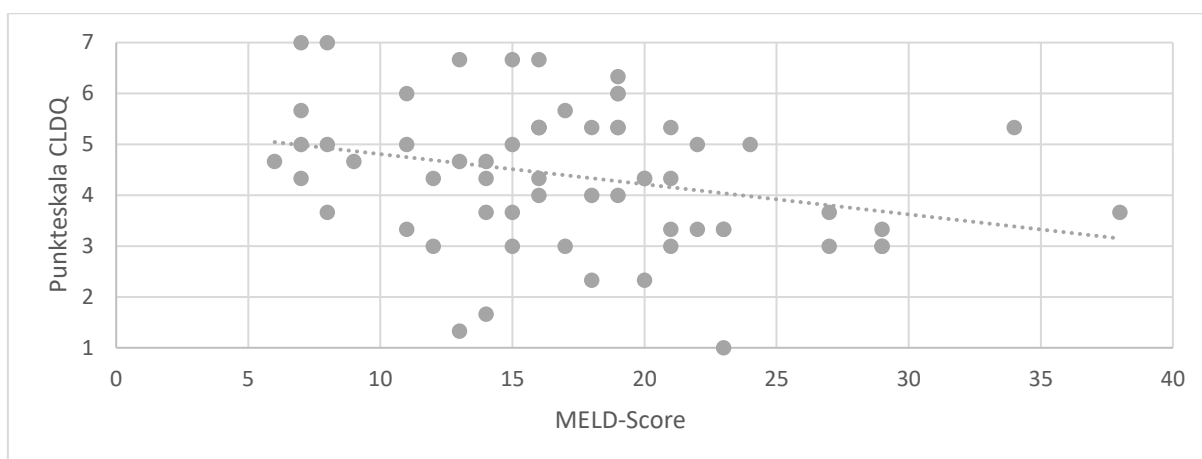


Abbildung 10: Negative Korrelation zwischen Aktivität und MELD- Score des Patienten

Patienten mit ACLF zeigten, wie in der Betrachtung des Gesamtkollektivs eine negative Korrelation zwischen der vorherrschenden Lebensqualität und dem berechneten MELD-Score. Die nachweisbare Korrelation zeigte sich unter dem Aspekt der „Müdigkeit“ (Pearson:  $r = -0,50$ ,  $p = 0,04$ ). Alle anderen erwiesen sich als statistisch nicht signifikant (Tabelle 17).

Tabelle 16: Die Lebensqualität in Abhängigkeit vom MELD-Score (Patienten mit ACLF). Signifikante Ergebnisse sind durch Sterne gekennzeichnet ( $p < 0,001$  \*\*\*;  $p < 0,01$  \*\*,  $p < 0,05$  \*).

Parameter	Korrelationskoeffizient r	P-Wert
Müdigkeit	-0,50	<b>0,04 *</b>
Emotionale Funktionen	-0,19	0,49
Sorgen	-0,19	0,49
Abdominelle Symptome	-0,09	0,74
Aktivität	-0,37	0,16
Systemische Symptome	-0,44	0,08
Gesamt	-0,46	0,06

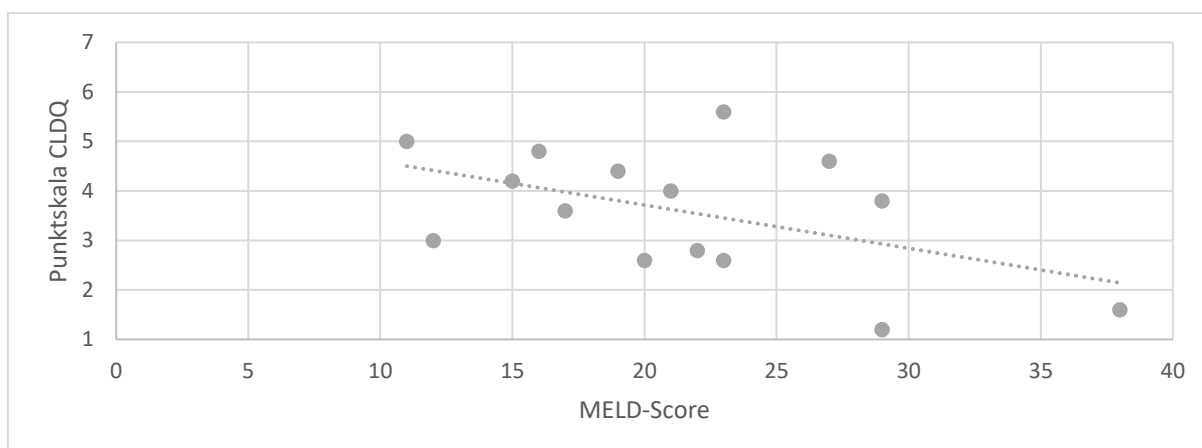


Abbildung 11: Negative Korrelation zwischen Müdigkeit und MELD-Score des Patienten

Bei den Patienten mit einer dekompensierten Leberzirrhose jedoch ohne bestehendem ACLF zeigten in keiner Kategorie des CLDQ-Fragebogens in Hinblick auf dem MELD-Score einen signifikanten Zusammenhang (Tabelle 18).

*Tabelle 17: Die Lebensqualität in Abhängigkeit vom MELD-Score (Patienten ohne ACLF). Signifikante Ergebnisse sind durch Sterne gekennzeichnet ( $p < 0,001$  \*\*\*;  $p < 0,01$  \*\*,  $p < 0,05$  \*).*

Parameter	Korrelationskoeffizient r	P-Wert
Müdigkeit	-0,19	0,19
Emotionale Funktionen	-0,12	0,41
Sorgen	-0,13	0,39
Abdominelle Symptome	-0,17	0,25
Aktivität	-0,21	0,16
Systemische Symptome	-0,11	0,45

#### 4.1.5 Belastung der Betreuungsperson gemessen am Zarit Burden Interview

Nach Anwendung des Mann-Whitney-U-Test ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in der Belastung der Betreuungspersonen zwischen den beiden Patientengruppen mit bzw. ohne ACLF (Mann-Whitney-U-Test:  $W=145$ ,  $p=0,37$ ; Tabelle 19).

*Tabelle 18: Belastung der Betreuungspersonen bei Patienten mit oder ohne ACLF (Mann-Whitney-U-Test). Signifikante Ergebnisse sind durch Sterne gekennzeichnet ( $p < 0,001$  \*\*\*;  $p < 0,01$  \*\*,  $p < 0,05$  \*).*

Parameter	Gesamtkollektiv (Angehörige) [n=33]	Angehöriger von ACLF-Patienten [n=11]	Angehörige von dekomp. Patienten [n=22]	P-Wert
Median	21	24	21	0,37
1. Quartil	13	13	14	
3. Quartil	31	37	26	

#### 4.1.6 Lebensqualität der Betreuer in Abhängigkeit des Vorhandenseins eines ACLF (WHOQOL)

Die Befragung der Angehörigen mit Hilfe des WHOQOL-BREF Fragebogens ergab keine Unterschiede zwischen den Lebensqualitäten der Angehörigen abhängig vom Krankheitszustand der Patienten. In die Bewertung flossen die „Physische Gesundheit“ (Mann-Whitney-U-Test:  $W=118$ ,  $p=0,92$ ), „Psychische Gesundheit“ (Mann-Whitney-U-Test:  $W=99$ ,  $p=0,41$ ), „Soziale Beziehungen“ (T-Test:  $t= -0,38$ ,  $p=0,35$ ,  $df=16$ ) und „Umwelt“ (T-Test:  $t=0,33$ ,  $p=0,37$ ,  $df=17$ ) ein (Tabelle 20).

Tabelle 19: Lebensqualität der Betreuer in Abhängigkeit des Vorhandenseins eines ACLF (WHOQOL) in Mittelwerten mit Standardabweichungen. Signifikante Ergebnisse sind durch Sterne gekennzeichnet ( $p < 0,001$  \*\*\*;  $p < 0,01$  \*\*,  $p < 0,05$  \*).

Parameter	Gesamtkollektiv (Angehörige) [n=33]	Angehöriger von ACLF-Patienten [n=11]	Angehörige von dekompensierten Patienten [n=22]	P-Wert
Physische Gesundheit (Mittelwert; SD)	73,92 ±20,23	71,75 ±23,07	75,00 ±18,56	0,92 (a)
Psychologische Gesundheit (Mittelwert; SD)	66,92 ±18,55	62,50 ±19,54	69,13 ±17,62	0,41 (a)
Soziale Beziehungen (Mittelwert; SD)	67,17 ±16,78	68,94 ±19,17	66,29 ±15,38	0,35(b)
Umwelt (Mittelwert; SD)	73,58 ±15,77	72,16 ±17,40	74,29 ±14,84	0,37 (b)
(a):	Mann-Whitney-U-Test			
(b):	T-Test			

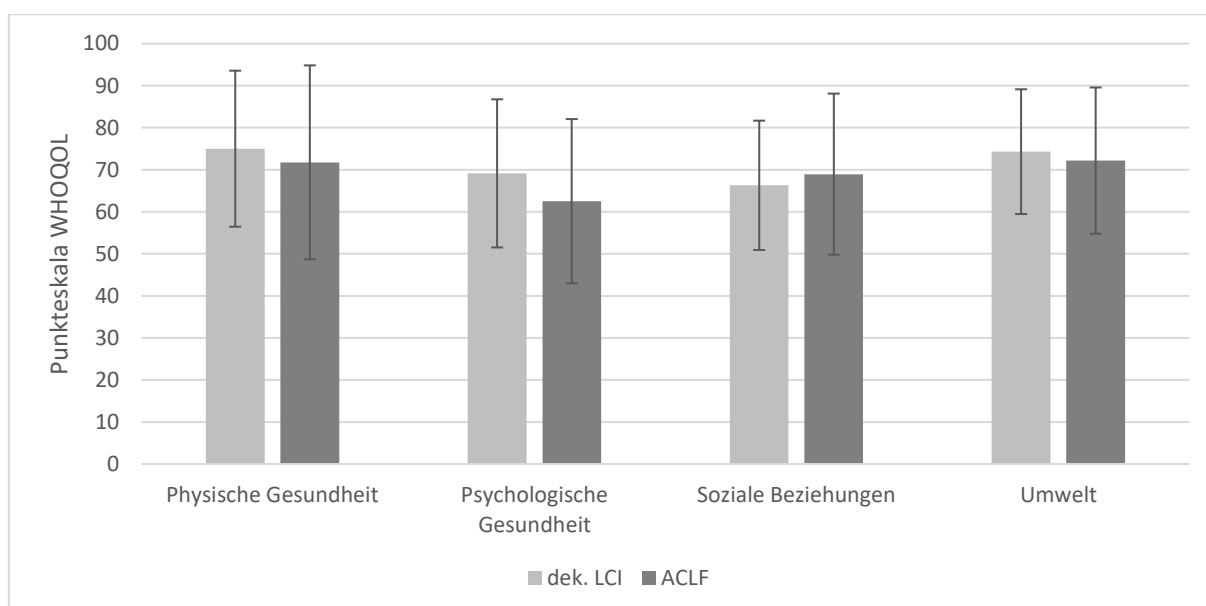


Abbildung 12: Vergleich der Subgruppen des WHOQOL von Patienten mit bzw. ohne ACLF in Mittelwerten mit Standardabweichungen. Alle Vergleiche zeigten keinen signifikanten Unterschied.

## 5 Diskussion

In den letzten Jahren hat sich ein zunehmendes Bewusstsein für die Beeinträchtigung der Lebensumstände von Patienten mit chronischen Lebererkrankungen entwickelt. Direkte Zusammenhänge zwischen dem Ausmaß der eingeschränkten Lebensqualität und der Schwere einer zugrundeliegenden Lebererkrankung sind unumstritten [39, 80]. Das Krankheitsbild der Leberzirrhose gilt als ein schweres chronisches Geschehen. Demnach sind die Erhaltung bzw. Wiederherstellung der Lebensqualität wichtige therapeutische Ziele und von großer Bedeutung für die Betroffenen. Als kurative Option besteht aktuell lediglich die Möglichkeit einer Lebertransplantation. Sie bietet die einzige Heilungschance der oftmals schwer kranken Patienten [1]. Mangelnde Spenderorgane bilden den limitierenden Faktor für potenziell kurative Behandlungen [3]. In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass sich eine erfolgreiche Lebertransplantation positiv auf die Lebensqualität der Betroffenen auswirkt. In der Studie von Santos Junior et al. sorgte vor allem die Unfähigkeit alltägliche oder berufliche Aktivitäten auszuüben für Stimmungsschwankungen bei den Patienten. Ebenso Einschränkungen in verschiedenen Lebensbereichen z.B. Freizeitaktivitäten, diätische Vorgaben, finanzielle Schwierigkeiten und Ängste im Zusammenhang mit einer bevorstehenden Operation schlugen sich negativ auf die empfundene Lebensqualität und Psyche der Erkrankten nieder. Signifikante Verbesserungen der Lebensqualität im zeitlichen Vergleich zu vor und nach der Transplantation konnten in den körperlichen Aspekten, Schmerzen, dem allgemeinen Gesundheitszustand sowie der Funktionsfähigkeit und sozialen Komponente ausgemacht werden. Jedoch blieben auch nach der Lebertransplantation oftmals die psychischen Probleme und Sorgen bestehen. Die ausbleibende bzw. erschwerte Rückkehr in den Arbeitsalltag wurde meistens als sehr belastend wahrgenommen. Die Ergebnisse der Studie stimmen mit den der anderen überein, sodass die Notwendigkeit einer regelmäßigen psychologischen Nachsorge in allen Phasen der Therapie besteht [81].

Auch die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigt, dass sich oftmals durch die psychosoziale Belastung tiefgreifende Auswirkungen auf die Lebensqualität von Patienten und deren Bezugspersonen feststellen lassen. Die Lebensqualität korreliert nicht nur mit der Leberfunktion, sondern gilt auch als prognostischer Marker. Insbesondere bei Patienten mit refraktärem Aszites zeigt sich, dass eine

Beeinträchtigung der Lebensqualität wegweisende Informationen über die 1- Jahres-Sterblichkeit liefert [12].

Nahestehende Vertraute von Patienten mit dekompenzierter Leberzirrhose stellen häufig als erste Instanz subtile Veränderungen wie beispielsweise leichte hepatische Enzephalopathien fest. Bei einer schnellen Registrierung jeglicher Abweichung in ein oder mehreren Lebensbereichen ist es möglich erste angepasste Therapieschritte einzuleiten [82]. Die Situation stellt eine belastende Komponente sowohl bei den Erkrankten als auch bei den Bezugspersonen dar. In Studien über Demenz und ALS konnte eine psychische Belastung von Angehörigen, Pflegekräften und ärztlichem Personal nachgewiesen werden. Demnach besteht eine Korrelation zwischen dem Grad des psychosozialen Stresses der Betreuenden und der Sterblichkeit der Patienten [83]. Zum jetzigen Zeitpunkt gibt es nur wenige Untersuchungen der psychosozialen Belastung in Bezug auf die Leberzirrhose, jedoch gelang es Bajaj et al. ein übersteigertes Stressniveau bei den Vertrauten von Patienten mit diesem Krankheitsbild festzustellen. Als besonders herausfordernd stellten sich dabei Situationen nach einer vorangestellten Episode einer hepatischen Enzephalopathie heraus. Für die Querschnittsstudie von Bajaj et al. wurden in zwei Transplantationszentren Patienten mit Leberzirrhose und ihren informellen Betreuern durchgeführt. Fragebögen um den kognitiven, soziodemografischen und finanziellen Status zu ermitteln, bekamen die Patienten ausgehändigt. Die Pflegekräfte erhielten Bögen (Zarit Burden Interview) zur wahrgenommenen Belastung sowie Fragebögen für Depressionen, Angstzustände und soziale Unterstützung. Insgesamt wurden 104 Zirrhotiker und ihre Betreuenden rekrutiert. In der Studie zeigte sich, dass die kognitive Leistung und der MELD-Score signifikant mit der Beschäftigung und der Belastung der Pflegekräfte korrelierten [15].

In der Studie von Bajaj et al. aus dem Jahr 2011 wurden zusätzlich Befragungen der Angehörigen bzw. Pflegenden in Form von Fragebögen durchgeführt. Deren Ergebnisse zeigten erste Einblicke in die psychosoziale Belastung der mitbetroffenen Personen. Es wurde deutlich, dass vorangegangene hepatische enzephalopathische Episoden, kognitive Dysfunktionen und ein finanziell schlechter Status der Patienten sich ausschlaggebend auf die Lebensqualität der Angehörigen niederschlug [15]. Unsere Studie bietet ebenso Einblicke in die psychosoziale Belastung und die Lebensqualität Angehöriger von Patienten mit dekompenzierter Leberzirrhose. Sie zeigte die Notwendigkeit nicht nur den Patienten zu therapieren, sondern auch sein

Umfeld dabei mit einzubeziehen, auf. Bislang existieren nach unserem Kenntnisstand keine evidenzbasierten Interventionen zur Unterstützung von Bezugspersonen von leberkranken Patienten.

In dieser Arbeit wurden insgesamt 63 Patienten in verschiedenen Stadien der Leberzirrhose sowie 33 mit nahestehende Begleitpersonen rekrutiert. Die Rekrutierung aller Betroffenen fand im stationären Rahmen aufgrund einer notwendigen Behandlung statt. Der labMELD, welcher im Median bei 17 [13;21] Punkten liegt sowie das Vorhandensein von verschiedenen schwerwiegenden Komplikationen bzw. einer ACLF, lassen auf eine körperliche, in Bezug auf die Leberzirrhose, dekompenzierte Patientenkohorte schließen. 15 Patienten weisen zusätzlich eine bestehende ACLF-Symptomatik beim Einschluss in unsere Untersuchung auf.

Repräsentativ für Deutschland zeigt sich in den Ergebnissen der vorliegenden Studie die ethyltoxische Genese der Leberzirrhose mit 64% an oberster Stelle. Auf dem zweiten Platz folgt die NAFLD/NASH mit 25%. Den abschüssigen dritten Rang belegen die Patienten mit einer viralen bzw. autoimmunen Genese (5%). Die Verteilung der Ätiologie stimmt demnach nicht mit den Studien von Jepsen et al. und Younossi et al. überein [84, 85]. Jepsen et al. beschrieb in einer Studie zwischen 2006 und 2008 eine Verteilung von 56% an einer ethyltoxischen, 13% an einer Hepatitis-C- bedingten und 8% an einer NAFLD/NASH- bedingten Leberzirrhose [84]. Die NAFLD/NASH zeigt sich wesentlich stärker als die virale Komponente in unserer Studie. Dies verdeutlicht, dass vor allem die Prävalenz in Deutschland weiter zunimmt. Gründe hierfür liegen in der Zunahme metabolischer Syndrome in der Bevölkerung [86]. Die Verschiebung der Ätiologieverteilung in unserer Studie bestätigt den abzeichnenden Trend der Entwicklung zukünftiger Genesen von Leberzirrhosen von den infektiösen zu den metabolischen Ursachen. Bei der Betrachtung aller Studienteilnehmenden hat sich keine Signifikanz bezüglich der Kausalität zwischen Patienten ohne bzw. mit ACLF eingestellt. Demnach lässt sich kein Zusammenhang zwischen Ätiologie und dem Ausmaß des Krankheitszustandes erkennen.

Die geringere Teilnehmendenzahl an rekrutierten Personen könnte eine Erklärung für die Abweichungen der bestehenden Ätiologieverteilung bieten, da sie nur einen kleinen Auszug der Gesamtheit aller Ursachen der Leberzirrhose aufzeigt. Zusätzlich gilt die Behandlung von Hepatitis C seit 2010 als ein Meilenstein der Medizin. 90-

100% der Patienten sprechen dauerhaft auf die antivirale Therapie an. Die Verträglichkeit der Medikamente wird als sehr gut beschrieben. Aufgrund der Effektivität der Hepatitisbehandlung eröffnet sich allen Patienten unabhängig von ihrem Erkrankungsstadium die Chance auf eine beständige HCV-Eradikation und damit ein verringertes Risiko eine Leberzirrhose zu entwickeln.

Eine Verminderung der Morbidität und Mortalität sowie eine Lebensqualitätsverbesserung werden damit ebenfalls assoziiert [87]. Eine weitere Begründung könnte im Einzugsgebiet der Uniklinik Mainz bestehen. Das Rhein-Main-Gebiet und somit auch Mainz zählen als größtes Weinanbaugebiet Deutschlands. In dieser Region wird bereits seit 20 v. Chr. Wein angebaut [88]. Die damit verbundenen traditionellen Feste und Gepflogenheiten tragen zum Teil zu einer ungesunden Ernährung bei.

Neben der ethyltoxischen Genese einer Leberzirrhose hat ein regelmäßiger Alkoholkonsum durch seinen hohen Brennwert einen negativen Einfluss auf den Stoffwechsel und fördert somit das Auftreten eines metabolischen Syndroms und damit einer NASH [89].

Allgemein betrachtet stellt der Aszites (62%) in unserer Patientenkohorte die häufigste Komplikation einer Dekompensation unabhängig vom Vorliegen eines ACLF dar. Dabei lässt sich kein Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen und dem Auftreten eines Aszites feststellen. Ebenso verhält es sich mit dem Vorhandensein einer spontanen bakteriellen Peritonitis, anderen bakteriellen Infekten sowie eines akuten Nierenversagens.

Die hepatische Enzephalopathie (31%) liegt in der Gesamtauswertung auf dem 2. Platz der häufigsten Komplikationen unserer Studienteilnehmenden. Hierbei war keine deutliche Unterscheidung zwischen den beiden Untergruppen erkennbar.

Gastrointestinale Blutungen und die Notwendigkeit verschiedener Interventionen spielen hingegen eine bedeutendere Rolle bei den Betroffenen mit einem vorhandenen ACLF. Dies lässt rückschließen, dass ein akutes Geschehen und die damit auftretenden Komplikationen einen ernstzunehmenden Einfluss auf die Gesundheit und damit schwerwiegendere Krankheitsverläufe nach sich zieht.

Unsere Studie zeigt, dass Betroffene mit einem vorhanden ACLF einen signifikant höheren MELD-Score aufweisen. Die Notwendigkeit einer Transplantation ist während des Vorhandenseins einer akut auf chronischen Situation höher einzustufen, da sich das Kurzzeitüberleben der nächsten 3 Monate dadurch deutlich reduziert. Problematisch zeigt sich dabei weiterhin der Mangel der zur Verfügung stehenden Spenderorgane [3]. Des Weiteren befinden sich die Patienten in diesen Situationen häufig in keinem guten Gesundheitszustand. Zusätzlich liegt oft eine Gerinnungsstörung aufgrund der verschlechterten Syntheseleistung der Leber vor. Operative Eingriffe in dieser Dimension erweisen sich als äußerst riskant. Dazu wurden in prospektiven Studien der MELD-Score zur Abschätzung des Operationsrisikos bei Leberzirrhose herangezogen [90]. Laut einer Studie von Hanje et al. gelten Patienten mit einem Wert unter 10 für einen elektiven chirurgischen Eingriff als geeignet [91]. Bei einem MELD-Score zwischen 10 bis 15 Punkten gelten laut der Studie Interventionen als erschwert und mit erhöhtem Operationsrisiko. Werte über 15 zählen als Kontraindikationen für elektive Eingriffe [91].

Die eruierte Lebensqualität mittels des CLDQ-Fragebogens zeigte einzig in dem Punkt „systemische Symptome“ einen signifikanten Unterschied innerhalb der vorliegenden Patientenkohorte. Unter dem Unterpunkt „systemische Symptome“ ist das Auftreten von Schmerzen, Atembeschwerden, Muskelkrämpfe, Mundtrockenheit und Juckreiz zusammengefasst. Es scheint, als haben vor allem körperliche Einschränkungen einen ausschlaggebenden Einfluss auf die empfundene Lebensqualität. Bereits die Studie von Marchesini et al. bestätigte, die vorherrschende Belastung in den Anzeichen von Muskelkrämpfen und Juckreiz [39], welche zu einer schlechteren Wahrnehmung des Gesundheitszustands führen.

Mögliche Ursachen für das Fehlen weiterer signifikanter Ergebnisse könnten in der kleinen Patientenkohorte von 63 Personen und der Auswahl des Fragebogens liegen. Die Art wie die Lebensqualität der Patienten ermittelt wurde, könnte ausschlaggebend für die Ergebnisse der eingeschätzten Lebensqualität sein. Der hier verwendete CLDQ- Bogen (Chronic Liver Disease Questionnaire) ist nicht speziell auf das Krankheitsbild der Leberzirrhose ausgerichtet, sondern deckt den gesamten Bereich der chronischen Leberkrankheiten ab. Diese Erkrankungen erzeugen unterschiedliche Auswirkungen auf die individuelle Health-Related Quality of Life (HRQL). Patienten im Frühstadium einer Leberzirrhose weisen typischerweise wenige oder unspezifische Symptome (z.B. Müdigkeit und Pruritus) mit einer oftmals



geringeren Auswirkung auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQL) auf. Mit dem Fortschreiten der Krankheit und den dazugehörigen Komplikationen der Zirrhose (z.B. Aszites, Muskelkrämpfe und Müdigkeit) berichten die meisten Patienten jedoch über schwerwiegendere Auswirkungen auf den HRQL [80]. Der Fragebogen als Instrument der Studie zur Ermittlung der Patientenlebensqualität sollte in der Lage sein wichtige, wenn auch kleine, Veränderungen in der Wahrnehmung zu erkennen. Außerdem sollte er frei von zufälligen Fehlern sein um gleiche Ergebnisse zu erzielen [80].

Die subjektive Wahrnehmung einer Person in Bezug auf ihre Lebensqualität kann eine weitere Fehlerquelle darstellen. Möglicherweise werden Belastungen und Probleme in verschiedenen Lebens- und Erkrankungsstadien anders wahrgenommen und bewertet. Demnach findet eine unterschiedliche Gewichtung der Belastung in verschiedenen Situationen statt. Solche Differenzen erschweren die Suche bzw. Auswahl eines passenden Instruments, um die Lebensqualität zu erfassen. Sowohl der Fragebogen zur chronischen Leberkrankheit (CLDQ) als auch der zur Lebensqualität bei Lebererkrankungen (Liver Disease Quality of Life Questionnaire -LDQOL) befassen sich speziell mit chronischen Lebererkrankungen und sind bei allen Arten von Lebererkrankungen anwendbar. Jedoch ist der LDQOL nur bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose anwendbar, der CLDQ hingegen sowohl bei frühen als auch bei fortgeschrittenen Erkrankungen [80]. In dieser Studie fiel die Wahl auf den CLDQ- Fragebogen, da dieser für Lebererkrankungen validiert ist.

Die Studie von Martin et al. hat gezeigt, dass sich krankheitsspezifische Instrumente für klinische Studien generell besser eignen. Generische Instrumente eignen sich wiederum besser um chronische Lebererkrankungen mit anderen Krankheiten zu vergleichen [80].

Die Betrachtung des Gesamtkollektivs in Bezug auf den Organ Failure Score in Abhängigkeit der Lebensqualität (CLDQ) zeigt eine signifikant negative Korrelation zwischen dem Score und den Unterpunkten „Sorge“, „Aktivität“ und „systemischen Symptome“ der Patienten. Somit lässt sich annehmen, dass chronische Lebererkrankungen eine Auswirkung auf das Wohlbefinden und die körperliche Gesundheit der Patienten haben. Dies verdeutlicht die negative Korrelation der „gesamten Lebensqualität“ der Patienten mit höheren Organ Failure Score-Werten.

Eine Verschlechterung der Organfunktionen führt demnach zu einem enormen Einschnitt in die Qualität mehrerer Lebensbereiche.

Bei Patienten mit ACLF, welche als eine Untergruppe gesondert betrachtet wurden, zeigt sich kein negativer Zusammenhang zwischen Organfunktion und der Beeinträchtigung der Lebensqualität. Hingegen weisen die Patienten ohne das Vorhandensein eines ACLF eine negative Korrelation in dem Punkt „systemische Symptome“ auf.

In einer Langzeit-NACSELD-Studie (The North American Consortium for the Study of End-Stage Liver Disease) wurde festgestellt, dass Patienten mit einem bestehenden ACLF schwerstkrank sind. Innerhalb der ersten 30 Tage nach einem Krankenhausaufenthalt wurden ungefähr 25% erneut stationär aufgenommen. 45% der Entlassenen entwickelten eine Infektion. Die Sterberate in den anschließenden 6 Monaten belief sich auf 27% der Betroffenen. 14% erhielten eine Lebertransplantation [59, 92]. Grund für das abweichende Ergebnis der Studie könnte in der geringen Anzahl der Personen mit einem akut-auf-chronischen Leberversagen (15 Teilnehmer) zu finden sein.

Als belastungsvorhersagekräftig erwies sich der MELD-Score bereits in der Studie von Bajaj et.al [15]. In dieser Arbeit weist die Gegenüberstellung der Lebensqualität zum MELD-Score des gesamten Patientenkollektivs einen wichtigen negativen Zusammenhang in den Punkten der „Müdigkeit“, „Aktivität“ und der „gesamten Lebensqualität“ auf. Je höher der Punktwert angesetzt ist, desto stärker schlägt sich dies in der Unternehmungslust und Kraft der Patienten nieder. Dies spiegelt sich auch in der allgemeinen Unzufriedenheit der Betroffenen in ihrer gesamten Lebensqualität wider. In den übrigen Kategorien war kein direkter Zusammenhang feststellbar. Patienten mit einem bestehenden ACLF zeigen ausschließlich eine negative Korrelation zwischen MELD-Score und „Müdigkeit“. Die alleinige Betrachtung der Patienten ohne vorliegendem ACLF in Bezug auf die Korrelation zwischen dem MELD-Score und der Lebensqualität zeigt keine Signifikanz. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass Patienten mit ACLF körperlich stärker belastet sind.

In Anbetracht der signifikanten Werte des Gesamtkollektivs eignet sich der MELD-Score für die Beurteilung sowie Einteilung der Transplantationsrangliste. In einer Studie von Janani et al. konnte bereits gezeigt werden, dass höhere mediane MELD-Werte höhere Komplikationsraten aufwiesen. Vor allem Symptome wie Müdigkeit,

Aszites und Muskelkrämpfe waren mit einer schlechteren Lebensqualität assoziiert [11].

Die Auswertung mit Hilfe des Zarit Burden Interviews zum Thema psychosozialen Stress ergibt keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Personengruppen (Angehöriger von Patienten mit bzw. ohne ACLF). Das wahrgenommene Stresslevel bewegt sich demnach bei den Bezugspersonen in einem vergleichbaren Rahmen. Der Punktwert Angehöriger von Patienten mit ACLF beläuft sich im Median auf 24 [13;37] Punkte. Bei Patienten mit einer dekompensierten Leberzirrhose liegt der Median bei 21 [14;26] Punkten.

In der vorliegenden Studie beläuft sich der Zarit-Score des Gesamtkollektivs im Median auf 21[13;31] Punkte. In einer früheren Studie von Bajaj et al. aus dem Jahre 2011 konnte unter Verwendung des Zarit Burden Interviews herausgearbeitet werden, dass Angehörige von Patienten mit Alzheimer (Score  $15 \pm 10$ ) unter einer stärkeren Belastung leiden. Ein ähnliches Belastungsprofil zeigte sich bei der Befragung Angehöriger von Patienten mit Hirnverletzungen, welche ebenso wie bei einer Leberzirrhose, deutlich erhöht ist ( $22 \pm 10$ ) [15].

Schlussendlich kann man sagen, dass Angehörige von Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose (mit oder ohne ACLF) unter einer größeren Belastung als bei anderen Krankheitsbildern leiden.

Die Belastung lässt sich, durch das Zarit Burden Interview, mit der Pflege eines hirnverletzten Patienten vergleichen. Die in unserer Studie ermittelten Punktwerte verdeutlichen, welche gravierende und belastende Erkrankung die Leberzirrhose für die betreuenden Personen darstellt. Dies lässt sich in dem häufigen Mehraufwand durch Arzt- und Krankenhausbesuche, dem oftmals sich zunehmend verschlechternden Zustand der Patienten (Müdigkeit, Phasen der Dekompensation, Infekte, Aszites uvm.), der Sorge der Betroffenen (Fortschreiten der Erkrankung) und den möglichen Alkoholabusus erklären.

Grund für den hohen Zarit-Score bei Angehörigen von Patienten mit Leberzirrhose könnte im Einzugsgebiet dieser Studie zu finden sein. Die Uniklinik Mainz zählt zu den großen Lebertransplantationszentren Deutschlands. Die hier aufgenommenen Patienten haben oft einen langen Behandlungsweg und damit eine eingeschränkte Lebensqualität hinter sich, bevor sie an die Uniklinik verwiesen werden.

Ein weiterer Aspekt für das Fehlen der Signifikanz zwischen Angehörigen von Patienten mit bzw. ohne ACLF könnte an der geringen Teilnahme liegen. In unserer Arbeit nahmen 33 Angehörige von 63 Leberzirrhotikern an der Befragung teil. Insgesamt konnten nur 15 Patienten mit einem bestehenden ACLF rekrutiert werden.

Um zukünftig ein aussagekräftigeres Ergebnis zu erzielen, könnte es sich als hilfreich erweisen nur Patienten mit einer betreuenden Person in die Befragung mit einzuschließen sowie die Fallzahl zu erhöhen.

Des Weiteren fiel in der Studie von Bajaj et al. auf, dass der MELD-Score und die kognitive Leistung der Patienten signifikant mit der Belastung der Pflegekräfte korreliert [15]. Dieser Zusammenhang wurde in der vorliegenden Arbeit nicht untersucht. Für nachfolgende Untersuchungen könnte dies einen zusätzlichen interessanten Ansatz bieten.

Der Gesundheitszustand Angehöriger von Patienten mit und ohne ACLF zeigt keinen signifikanten Unterschied bei der Befragung mit Hilfe des WHOQOL-BREF. Die Lebensqualität der Bezugspersonen ist somit unabhängig von dem Stadium der Erkrankung der Betroffenen.

Dies bedeutet jedoch nicht, dass die Angehörigen keine verminderte Qualität in ihrem Alltag gegenüber Personen verspüren, welche keine nahestehende Person in ihrer Erkrankung unterstützen. Bajaj et al. beschrieben in ihrer Untersuchung der mehrdimensionalen Belastung von Pflegepersonen bei Zirrhotikern und Patienten mit hepatischer Enzephalopathie, dass diese Erkrankung eine erhebliche finanzielle, sozioökonomische sowie persönliche Belastung für Patienten und ihre Betreuenden darstellt. Die Angehörigen zeigten eine deutlich höhere Belastung, wenn die Patienten frühzeitig eine HE entwickelten [15]. Daher ist davon auszugehen, dass auch die Angehörigen in der vorliegenden Studie einer höheren Belastung ausgesetzt sind. Die Betreuung von Patienten mit einer HE stellt die Verantwortlichen im Alltag vor verschiedene Herausforderungen. Einige könnten hierdurch an ihre persönlichen Grenzen gebracht werden.

In dieser Studie konnte jedoch nur gezeigt werden, dass es keinen Unterschied zwischen der Lebensqualität beider Vergleichsgruppen gab.

Bei der Erhebung zukünftiger Datensätze sollte in Erwägung gezogen werden, eine Vergleichsgruppe von Personen zu befragen, welche keine Zusatzbelastung durch die Unterstützung eines Erkrankten aufweisen.

Die Limitationen dieser Studie liegen zum einen im Rekrutierungsgebiet der Uniklinik Mainz, welches als eines der großen deutschen Transplantationszentren gilt. Dies könnte zu einem Selektionsbias mit dem Fokus auf Patienten in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung geführt haben. Die Generalisierbarkeit auf die gesamte deutsche Bevölkerung ist demnach nicht zwingend gewährleistet.

In der vorliegenden Studie gilt ein bestehendes Tumorleiden als Ausschlusskriterium bzw. führte zum Ausscheiden aus weiteren Befragungsrunden. Es fand jedoch keine aktive Suche nach malignen Erkrankungen statt, beispielsweise durch Ganzkörperbildgebungen oder Blutuntersuchungen, um sicherzustellen, dass der Patient keinem malignen Prozess unterliegt.

Die Beeinträchtigung von Alkohol auf die kognitiven Fähigkeiten, wie Feinmotorik und Aufmerksamkeitsspanne bei akutem Alkoholabusus ist bekannt [93]. Die eventuell ungenauen Patientenangaben bzgl. eines leichten bis mäßigen Alkoholkonsums könnten sich bereits negativ auf deren Lebensqualität haben. Anhand der Anamnese, Blut- und bildgebenden Befunden, sowie der Gewinnung von Lebergewebe wurde versucht den Einfluss einer ethyltoxischen Komponente zu ermitteln. Eine zerebrale Schädigung bei langjährigem Konsum kann dadurch jedoch nicht vollkommen ausgeschlossen werden.

Die geringere Anzahl an viral bedingten Leberzirrhosen, Speichererkrankungen, primär biliären und primär sklerosierenden Cholangitiden in unserem Kollektiv spiegeln nicht die landesübliche Ätiologieverteilung wider [84]. Eine größere Stichprobe würde die Chancen erhöhen, der deutschen Durchschnittsverteilung der Ursachen einer Leberzirrhose näher zu kommen.

Ein Patientenkollektiv von insgesamt 63 Zirrhotikern und 33 dazugehörigen Bezugspersonen führte wahrscheinlich zu einer nicht ausreichenden Stärke dieser Studie und somit könnte ein etwaiges Resultat verschleiert bleiben. In zukünftigen Studien empfiehlt es sich deshalb größere Stichproben zu rekrutieren und vermehrt Patienten mit nahestehenden Personen in die Analyse einzuschließen. Durch eine höhere Anzahl der Studienteilnehmenden, könnte das Wegfallen von fehlenden

Antworten über einen längeren Beobachtungszeitraum eine geringere Gewichtung haben und dadurch zu aufschlussreicheren Antworten über die Entwicklung der Lebensqualität von Patienten und Bezugspersonen führen.

Die Datenerhebung dieser Studie fand mit vorgefertigten auf das Krankheitsbild der Leberzirrhose zugeschnittenen Fragebögen statt. Dennoch kann es durch die unterschiedlichen Beschreibungen des Befindens zu Unklarheiten bei den Teilnehmenden geführt haben.

Abschließend konnte in der prospektiven Kohorte gezeigt werden, dass das Vorliegen eines ACLF bei Leberzirrhose mit unterschiedlichen Belastungen des alltäglichen Lebens assoziiert ist. Die Studie ermöglicht nicht in allen Bereichen einen Unterschied ausmachen zu können, dennoch zeigt sie, dass sowohl Patienten als auch Angehörige mit oder ohne das Vorliegen einer zusätzlich akuten Komponente einer stärkeren Belastungs- und Stresssituation unterliegen. Zusätzlich lässt die vorliegende Studie einen voranschreitenden Wandel der Ätiologie der Leberzirrhose vermuten. Mit dem zunehmenden Anstieg der Häufigkeit der NAFLD/NASH bekräftigt sich die Annahme, dass das metabolische Syndrom sowie ein ungesunder Lebensstil immer bedeutendere Rollen in Bezug auf die Genese von Leberzirrhosen einnehmen. Ein Wandel der Ätiologieverteilung wird wahrscheinlich in den nächsten Jahren verstärkt zu beobachten sein.

Diese Ergebnisse unterstützen die Vermutung, dass die Mitbetreuung der Angehörigen eine wichtigere Position einnimmt als bisher angenommen, da die meisten Patienten auf externe Hilfestellungen angewiesen sind. Die Belastung der Angehörigen hängt vorwiegend von der Gesundheit der zu pflegenden Person ab. Bezugspersonen erleben am ehesten die neurologischen Veränderungen der Patienten und können diese dem Fachpersonal mitteilen. Demnach ist eine sorgfältige Aufklärung von großer therapeutischer Bedeutung [82]. Ist es möglich die Anfänge einer hepatischen Enzephalopathie frühzeitig zu erkennen und zu behandeln, profitieren sowohl die Patienten als auch deren Angehörige davon. Die Prognose und die Mortalität der Leberzirrhose mit ihren Auswirkungen auf das Umfeld der Patienten darf nicht unterschätzt werden.

.

## 6 Zusammenfassung

Eine dekompenzierte Leberzirrhose ist eine schwerwiegende Erkrankung, welche mit zahlreichen Komplikationen einhergeht.

Als Ziel der vorliegenden Studie galt es die Lebensqualität beim Vorhandensein eines akut- auf- chronischen Leberversagens bei dekompenzierter Leberzirrhose der Patienten sowie die psychosoziale Belastung und verminderte gesundheitsbezogene Lebensqualität der Angehörigen zu untersuchen.

Dabei zeigte sich, dass die Prognose und die damit verbundene Lebensqualität von Patienten und Angehörigen abhängig von der Art, Schwere und Häufigkeit der auftretenden Komplikationen (gastroösophageale Varizenblutung, Aszites, spontane bakterielle Peritonitis und hepatische Enzephalopathie) sowie deren Nebenwirkungen ist. Die psychosoziale Belastung Angehöriger von Patienten mit dekompenzierter Leberzirrhose ist mit anderen schwerwiegenden Erkrankungen wie beispielsweise von Angehörigen hirnerkrankter Patienten zu vergleichen. Vor allem ist eine höhere Belastung beim frühzeitigen Auftreten einer hepatischen Enzephalopathie zu verzeichnen. Ein akut-auf-chronisches Leberversagen zeigt hingegen lediglich in wenigen alltäglichen Situationen eine zusätzliche Verminderung der Lebensqualität sowie eine zusätzliche Belastung für Patienten und deren Bezugspersonen auf.

Die Ergebnisse dieser Studie unterstreichen, wie auch vorangegangene Studien, die Notwendigkeit eines multidisziplinären Ansatzes zur Entwicklung von Strategien, um die enorme Belastung von Patienten und deren Unterstützenden adäquat zu begleiten. Durch zukünftige Studien sollte der Blick auf die Entwicklung evidenzbasierter Interventionen gerichtet werden. Es ist anzunehmen, dass eine individuell angepasste und persönliche Beratung, sowie fachgerechte Anleitung in das Krankheitsbild und dessen Pflege sich sowohl positiv auf die Entwicklung der Krankheitsgeschichte als auch auf die Gesundheit der Angehörigen auswirken könnte. Dies gilt es in weiteren prospektiven Studien mit größer angelegten Patientenkohorten zu untersuchen.

## 7 Literaturverzeichnis

1. Sommer, A. *Leberzirrhose*. [cited 2020 22.05.]; Available from: <https://cara.care/de/erkrankungen/oberbauch/leberzirrhose/>.
2. Schuppan, D. and N.H. Afdhal, *Liver cirrhosis*. *Lancet*, 2008. **371**(9615): p. 838-51.
3. Herold, G., *Innere Medizin: Eine vorlesungsorientierte Darstellung; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis*. Gastroenterologie. 2018, Köln: Selbstverlag. 549.
4. Naveau, S., G. Perlemuter, and A. Balian, [*Epidemiology and natural history of cirrhosis*]. *Rev Prat*, 2005. **55**(14): p. 1527-32.
5. Wiegand, J. and T. Berg, *The etiology, diagnosis and prevention of liver cirrhosis: part 1 of a series on liver cirrhosis*. *Dtsch Arztebl Int*, 2013. **110**(6): p. 85-91.
6. Liaw, Y.F., et al., *Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2012 update*. *Hepato Int*, 2012. **6**(3): p. 531-61.
7. Neuschwander-Tetri, B.A. and S.H. Caldwell, *Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference*. *Hepatology*, 2003. **37**(5): p. 1202-19.
8. Niederau, C. *Epidemiologie der Leberzirrhose*. 2011 [cited 2020 22.05.]; Available from: [https://www.hepatitisandmore.de/archiv/2011-1/03\\_Epidemiologie.pdf](https://www.hepatitisandmore.de/archiv/2011-1/03_Epidemiologie.pdf).
9. D'Amico, G., G. Garcia-Tsao, and L. Pagliaro, *Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies*. *J Hepatol*, 2006. **44**(1): p. 217-31.
10. Layer, P. and U. Rosien, *Facharztwissen Gastroenterologie*. 2017, Elsevier: München, Deutschland.
11. Janani, K., et al., *Health-related quality of life in liver cirrhosis patients using SF-36 and CLDQ questionnaires*. *Clin Exp Hepatol*, 2018. **4**(4): p. 232-239.
12. Macdonald, S., et al., *Quality of life measures predict mortality in patients with cirrhosis and severe ascites*. *Aliment Pharmacol Ther*, 2019. **49**(3): p. 321-330.
13. Rha, S.Y., et al., *Caregiving burden and the quality of life of family caregivers of cancer patients: the relationship and correlates*. *Eur J Oncol Nurs*, 2015. **19**(4): p. 376-82.
14. Nguyen, D.L., et al., *Quality of life and factors predictive of burden among primary caregivers of chronic liver disease patients*. *Ann Gastroenterol*, 2015. **28**(1): p. 124-129.
15. Bajaj, J.S., et al., *The multi-dimensional burden of cirrhosis and hepatic encephalopathy on patients and caregivers*. *Am J Gastroenterol*, 2011. **106**(9): p. 1646-53.
16. Bajaj, J.S., et al., *Mindfulness-Based Stress Reduction Therapy Improves Patient and Caregiver-Reported Outcomes in Cirrhosis*. *Clin Transl Gastroenterol*, 2017. **8**(7): p. e108.
17. Brenner, B., *Physiologie*. 8. unveränderte Auflage ed, ed. K.A. Pape H-C, Silbernagl S. 2018, Stuttgart: Thieme.
18. *Leber. Aufgaben der Leber 2017* 1.10.2017 [cited 2020 22.05.]; Available from: <http://dasgastroenterologieportal.de/Leber.html>.
19. Arastéh, K., et al., *Duale Reihe Innere Medizin*. 4.überarbeitete Auflage ed. 2018, Stuttgart: Thieme.
20. Senegal, J. *Child-Pugh-Score*. 2020 14. April 2020 [cited 2020 22.05.]; Available from: <https://de.wikipedia.org/wiki/Child-Pugh-Score>.
21. Pugh, R.N., et al., *Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices*. *Br J Surg*, 1973. **60**(8): p. 646-9.
22. *Child-Pugh-Score*. [cited 2020 06.07.]; Available from: <https://ladr.de/service/rechenprogramme/child-pugh-score>.
23. Koop, I., *Gastroenterologie compact: Alles für Klinik und Praxis*. 3. vollständig überarbeitete und aktualisierte Auflage ed. 2013, Stuttgart: Thieme.
24. Mannert, L., *Charakterisierung des Mikrobioms im Aszites bei Patienten/innen mit Leberzirrhose*, in *Sektion für Infektiologie und Tropenmedizin, Universitätsklinik für Innere Medizin*. 2018, Graz: Graz.



25. *Lebererkrankungen. Zirrhose* 04/2020 [cited 2020 25.05.]; Available from: <https://www.leberhilfe.org/lebererkrankungen/>.
26. *Sonographische Untersuchung der Leber.* [cited 2020 25.05.]; Available from: [https://www.amboss.com/de/wissen/Sonographische Untersuchung der Leber.](https://www.amboss.com/de/wissen/Sonographische_Untersuchung_der_Leber)
27. *Leberzirrhose*
- Die *Progredienz aufhalten.* 2016 [cited 2020 25.05.]; 29:[Available from: <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/ausgabe-292016/die-progredienz-aufhalten/>.
28. Jepsen, P., et al., *Clinical course of alcoholic liver cirrhosis: a Danish population-based cohort study.* Hepatology, 2010. **51**(5): p. 1675-82.
29. Zipprich, A., et al., *Prognostic indicators of survival in patients with compensated and decompensated cirrhosis.* Liver Int, 2012. **32**(9): p. 1407-14.
30. Heidelbaugh, J.J. and M. Sherbondy, *Cirrhosis and chronic liver failure: part II. Complications and treatment.* Am Fam Physician, 2006. **74**(5): p. 767-76.
31. Garcia-Tsao, G., et al., *Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis.* Hepatology, 2007. **46**(3): p. 922-38.
32. D'Amico, G. and R. De Franchis, *Upper digestive bleeding in cirrhosis. Post-therapeutic outcome and prognostic indicators.* Hepatology, 2003. **38**(3): p. 599-612.
33. de Franchis, R., *Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension.* J Hepatol, 2010. **53**(4): p. 762-8.
34. Funakoshi, N., et al., *Benefit of combination  $\beta$ -blocker and endoscopic treatment to prevent variceal rebleeding: a meta-analysis.* World J Gastroenterol, 2010. **16**(47): p. 5982-92.
35. Runyon, B.A., *Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update.* Hepatology, 2009. **49**(6): p. 2087-107.
36. Lucena, M.I., et al., *Multicenter hospital study on prescribing patterns for prophylaxis and treatment of complications of cirrhosis.* Eur J Clin Pharmacol, 2002. **58**(6): p. 435-40.
37. Gerbes, A.L. and J. Labenz, *Aktualisierte S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) „Komplikationen der Leberzirrhose“*, L.D.e. V., Editor. 2019, Thieme: Stuttgart, NY.
38. Schmid, S.A., et al., *[Spontaneous bacterial peritonitis].* Med Klin Intensivmed Notfmed, 2012. **107**(7): p. 548-52.
39. Marchesini, G., et al., *Factors associated with poor health-related quality of life of patients with cirrhosis.* Gastroenterology, 2001. **120**(1): p. 170-8.
40. Planas, R., et al., *Natural history of patients hospitalized for management of cirrhotic ascites.* Clin Gastroenterol Hepatol, 2006. **4**(11): p. 1385-94.
41. Gerbes, A.L., et al., *S3-Leitlinie „Aszites, spontan bakterielle Peritonitis, hepatorenales Syndrom“*. © Georg Thieme Verlag: Stuttgart, New York.
42. (Apothekerin), D.I.V.M. *Diuretika.* 24.07.2020 [cited 2021; Available from: <https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffgruppen/diuretika>.
43. Sola-Vera, J., et al., *Randomized trial comparing albumin and saline in the prevention of paracentesis-induced circulatory dysfunction in cirrhotic patients with ascites.* Hepatology, 2003. **37**(5): p. 1147-53.
44. Häussinger, D., M. Wettstein, and C. Kudlek. *Spontan bakterielle Peritonitis: Diagnose, Therapie und Prophylaxe.* 2000 [cited 2020 26.05.]; Available from: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/24725/Spontan-bakterielle-Peritonitis-Diagnose-Therapie-und-Prophylaxe>.
45. *Fachinformation: Terlipressin Inresa 1 mg Injektionslösung*, I.A. GmbH, Editor. Mai 2018.
46. Gluud, L.L., et al., *Systematic review of randomized trials on vasoconstrictor drugs for hepatorenal syndrome.* Hepatology, 2010. **51**(2): p. 576-84.
47. Amodio, P., et al., *Detection of minimal hepatic encephalopathy: normalization and optimization of the Psychometric Hepatic Encephalopathy Score. A neuropsychological and quantified EEG study.* J Hepatol, 2008. **49**(3): p. 346-53.

48. Vilstrup, H., 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*, 2014. **60**(2): p. 715-35.
49. Ferenci, P., et al., *Hepatic encephalopathy--definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998*. *Hepatology*, 2002. **35**(3): p. 716-21.
50. Klingler, D.M. *Lactulose*. 07.02.2018 [cited 2021 April]; Available from: <https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffe/Lactulose> 819.
51. Bass, N.M., et al., *Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy*. *N Engl J Med*, 2010. **362**(12): p. 1071-81.
52. Bajaj, J.S., *Review article: the modern management of hepatic encephalopathy*. *Aliment Pharmacol Ther*, 2010. **31**(5): p. 537-47.
53. Sharma, B.C., et al., *Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy: an open-label randomized controlled trial of lactulose versus placebo*. *Gastroenterology*, 2009. **137**(3): p. 885-91, 891.e1.
54. Cordoba, J., et al., *Characteristics, risk factors, and mortality of cirrhotic patients hospitalized for hepatic encephalopathy with and without acute-on-chronic liver failure (ACLF)*. *J Hepatol*, 2014. **60**(2): p. 275-81.
55. Cholongitas, E., et al., *A systematic review of the performance of the model for end-stage liver disease (MELD) in the setting of liver transplantation*. *Liver Transpl*, 2006. **12**(7): p. 1049-61.
56. *Informationen für Patienten vor Lebertransplantation*. 2016 [cited 2020 27.05.]; Available from: <https://www.unimedizin-mainz.de/avtc/patienten/informationen-zur-transplantation/lebertransplantation.html>.
57. Meier, V., T. Lorf, and G. Ramadori. *Ein Jahr MELD-Score - Auswirkungen auf die Lebertransplantation*. 2007 [cited 2020 16.06.]; Available from: [https://www.hepatitisandmore.de/archiv/2007-2/fobi\\_meld.shtml](https://www.hepatitisandmore.de/archiv/2007-2/fobi_meld.shtml).
58. Kabbani, A.R., et al., *[Treatment strategies for acute-on-chronic liver failure]*. *Med Klin Intensivmed Notfmed*, 2019: p. 1-13.
59. Moreau, R., et al., *Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis*. *Gastroenterology*, 2013. **144**(7): p. 1426-37, 1437.e1-9.
60. Hernaez, R., et al., *Acute-on-chronic liver failure: an update*. *Gut*, 2017. **66**(3): p. 541-553.
61. Artru, F., et al., *Liver transplantation in the most severely ill cirrhotic patients: A multicenter study in acute-on-chronic liver failure grade 3*. *J Hepatol*, 2017. **67**(4): p. 708-715.
62. Olson, J.C., et al., *Intensive care of the patient with cirrhosis*. *Hepatology*, 2011. **54**(5): p. 1864-72.
63. *CLIF-C ACLF CALCULATOR*. 2019 [cited 2019,2020; Available from: <http://www.efclif.com/scientific-activity/score-calculators/clif-c-aclf>.
64. Jalan, R., et al., *Development and validation of a prognostic score to predict mortality in patients with acute-on-chronic liver failure*. *J Hepatol*, 2014. **61**(5): p. 1038-47.
65. Häuser, W., et al., *Validation of the German version of the Chronic Liver Disease Questionnaire*. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2004. **16**(6): p. 599-606.
66. Younossi, Z.M., et al., *Development of a disease specific questionnaire to measure health related quality of life in patients with chronic liver disease*. *Gut*, 1999. **45**(2): p. 295-300.
67. Kjalarr, Philipendula, and Trinitrix. *Likert-Skala*. 2019 [cited 2020 28.05.]; Available from: <https://de.wikipedia.org/wiki/Likert-Skala>.
68. Schreiner, A.S., et al., *Assessing family caregiver's mental health using a statistically derived cut-off score for the Zarit Burden Interview*. *Aging Ment Health*, 2006. **10**(2): p. 107-11.
69. Lillo, P., E. Mioshi, and J.R. Hodges, *Caregiver burden in amyotrophic lateral sclerosis is more dependent on patients' behavioral changes than physical disability: a comparative study*. *BMC Neurol*, 2012. **12**: p. 156.

70. Cheah, W.K., et al., *Multidimensionality of the Zarit Burden Interview across the severity spectrum of cognitive impairment: an Asian perspective*. *Int Psychogeriatr*, 2012. **24**(11): p. 1846-54.
71. Hébert, R., G. Bravo, and M. Prévile, *Reliability, Validity and Reference Values of the Zarit Burden Interview for Assessing Informal Caregivers of Community-Dwelling Older Persons with Dementia\**. 2000. **19**.
72. *The Zarit Burden Interview*. [cited 2020 28.05.]; Available from: [https://dementiapathways.ie/filecache/edd/c3c/89-zarit\\_burden\\_interview.pdf](https://dementiapathways.ie/filecache/edd/c3c/89-zarit_burden_interview.pdf).
73. *WHOQOL-BREF*. [cited 2020 28.05.]; Available from: <https://heartbeat-med.com/de/wiki/whogol-bref-quality-of-life/#57pi2s1e9cgjo6p55gbdgb>.
74. Laboratoriumsmedizin, I.f.K.C.u. [cited 2020 15.06.]; Available from: <http://www.unimedizin-mainz.de/index.php?id=16083>.
75. Castellote, J., et al., *Comparison of two ascitic fluid culture methods in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis*. *Am J Gastroenterol*, 1990. **85**(12): p. 1605-8.
76. *Der MELD-Score und seine Auswirkungen auf die Leberallokation*. 2013 [cited 2020 27.05.]; Available from: <https://www.unimedizin-mainz.de/avtc/patienten/informationen-zur-transplantation/lebertransplantation/meld-score-und-leberallokation.html>.
77. Wiesner, R., et al., *Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers*. *Gastroenterology*, 2003. **124**(1): p. 91-6.
78. *Labor-Rechner. MELD-Score* [cited 2020 27.05.]; Available from: <https://www.labor-limbach.de/laborrechner/labor-rechner/meld-score/>.
79. *Korrelationsanalyse*. 2020 [cited 2020 11.08.]; Available from: <https://www.statistik-nachhilfe.de/ratgeber/statistik/induktive-statistik/signifikanztests-hypothesentests/pruefung-von-zusammenhaengen/korrelationsanalyse>.
80. Martin, L.M., M.J. Sheridan, and Z.M. Younossi, *The impact of liver disease on health-related quality of life: a review of the literature*. *Curr Gastroenterol Rep*, 2002. **4**(1): p. 79-83.
81. Santos Junior, R., et al., *Patients undergoing liver transplantation: psychosocial characteristics, depressive symptoms, and quality of life*. *Transplant Proc*, 2008. **40**(3): p. 802-4.
82. Künzler-Heule, P., et al., *Being an informal caregiver for a relative with liver cirrhosis and overt hepatic encephalopathy: a phenomenological study*. *J Clin Nurs*, 2016. **25**(17-18): p. 2559-68.
83. Burke, T., et al., *Longitudinal predictors of caregiver burden in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based cohort of patient-caregiver dyads*. *J Neurol*, 2018. **265**(4): p. 793-808.
84. Jepsen, P., et al., *Diabetes as a risk factor for hepatic encephalopathy in cirrhosis patients*. *J Hepatol*, 2015. **63**(5): p. 1133-8.
85. Younossi, Z., et al., *Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention*. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2018. **15**(1): p. 11-20.
86. Roeb, E., et al., *[S2k Guideline non-alcoholic fatty liver disease]*. *Z Gastroenterol*, 2015. **53**(7): p. 668-723.
87. Zeuzem, S., *Treatment Options in Hepatitis C*. *Dtsch Arztebl Int*, 2017. **114**(1-02): p. 11-21.
88. Bous, P. *Rheinhessen (Weinanbaugebiet)*. 2020 [cited 2020 24.08.]; Available from: [https://de.wikipedia.org/wiki/Rheinhessen\\_\(Weinanbaugebiet\)](https://de.wikipedia.org/wiki/Rheinhessen_(Weinanbaugebiet)).
89. Parker, R., S.J. Kim, and B. Gao, *Alcohol, adipose tissue and liver disease: mechanistic links and clinical considerations*. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2018. **15**(1): p. 50-59.
90. Teh, S.H., et al., *Risk factors for mortality after surgery in patients with cirrhosis*. *Gastroenterology*, 2007. **132**(4): p. 1261-9.
91. Hanje, A.J. and T. Patel, *Preoperative evaluation of patients with liver disease*. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*, 2007. **4**(5): p. 266-76.
92. Arroyo, V., et al., *Acute-on-chronic liver failure in cirrhosis*. *Nat Rev Dis Primers*, 2016. **2**: p. 16041.
93. Woods, A.J., et al., *Current Heavy Alcohol Consumption is Associated with Greater Cognitive Impairment in Older Adults*. *Alcohol Clin Exp Res*, 2016. **40**(11): p. 2435-2444.

## 8 Anhang

### Anhang 1:

#### Fragebogen Beziehungsanalyse - Aufnahmetag

Patient/-in

---

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Peter R. Galle

**Dr. med. Marc Nguyen-Tat**

**Dr. med. Michael Nagel**

Studienleiter

I. Medizinische Klinik und Poliklinik

Langenbeckstraße 1

55101 Mainz

E-Mail:

marc.nguyen-tat@unimedizin-mainz.de

michael.nagel@unimedizin-mainz.de

Telefon: +49 (0) 6131 17-0

www.klinik.uni-mainz.de

1. Haben Sie einen Angehörigen oder Bezugsperson?

Ja  Nein

2. Ist ihr Angehöriger/Angehörige anwesend oder besucht Sie in diesem Aufenthalt?

Ja  Nein

Bögen versendet

Ja  Nein

3. Der Angehörige oder die Angehörige ist:

Ehepartner

Lebensgefährtin/Lebensgefährte

Kind

Geschwister

Freunde/Bekannte

keine Angehörige

Mann  Frau

Alter: \_\_\_\_\_

TEL: \_\_\_\_\_

4. Höchster Bildungsabschluss des Patienten:

kein Schulabschluss

Hauptschule

Realschule

Abitur

Berufsausbildung

Studium

5. Höchster Bildungsabschluss des Angehörigen: kein Schulabschluss  
Hauptschule  
Realschule  
Abitur  
Berufsausbildung  
Studium
6. Lebt ihr Angehöriger oder Angehörige mit Ihnen zurzeit zusammen?
- Ja Nein
- a. Wenn Sie **nicht mit ihm zusammenleben**, sehen Sie ihn regelmäßig oder unregelmäßig?
- regelmäßig unregelmäßig
- b. Wenn Sie **nicht mit ihm zusammenleben**, wie viele Stunden sehen Sie sich etwa in der Woche?
- weniger als 15 Stunden mehr als 15 Stunden

**Anhang 2:****Fragebogen CLDQ -Aufnahmetag**

Patient/-in

Dieser Fragebogen dient dazu herauszufinden, wie Sie sich während der letzten beiden Wochen gefühlt haben. Sie werden nach Ihren Beschwerden gefragt werden, die mit Ihrer Lebererkrankung verbunden sind, in welchem Ausmaß Sie bei der Ausübung von Aktivitäten eingeschränkt gewesen sind und wie Ihre Stimmung gewesen ist.

Bitte beantworten Sie alle Fragen und wählen Sie nur eine Antwort für jede Frage aus. Kreuzen Sie bitte die Antwort an, die am besten beschreibt, wie sie sich in den vergangenen beiden Wochen gefühlt haben.

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Peter R. Galle

**Dr. med. Marc Nguyen-Tat****Dr. med. Michael Nagel**

Studienleiter

I. Medizinische Klinik und Poliklinik

Langenbeckstraße 1

55101 Mainz

E-Mail:

marc.nguyen-tat@unimedizin-mainz.de

michael.nagel@unimedizin-mainz.de

Telefon: +49 (0) 6131 17-0

www.klinik.uni-mainz.de

		Immer (1)	Meistens (2)	Großteil der Zeit (3)	Einen Teil der Zeit (4)	Nur wenig (5)	Kaum (6)	Nie (7)
1	Wie oft während der letzten zwei Wochen haben Sie an Blähungen gelitten?							
2	Wie oft während der letzten zwei Wochen fühlten Sie sich erschöpft und müde?							
3	Wie oft während der letzten 2 Wochen haben Sie körperliche Schmerzen verspürt?							
4	Wie oft während der letzten 2 Wochen haben Sie sich tagsüber schläfrig gefühlt?							
5	Wie oft während der letzten 2 Wochen haben Sie Bauchschmerzen verspürt?							
6	Wie oft während der letzten 2 Wochen hatten Sie Atembeschwerden bei Ihren täglichen Arbeiten?							
7	Wie oft während der letzten 2 Wochen haben Sie an Kraftlosigkeit gelitten?							
8	Wie oft in den letzten 2 Wochen haben Sie Schwierigkeiten gehabt, schwere Gegenstände anzuheben?							
9	Wie oft während der letzten zwei Wochen hatten Sie Angstgefühle?							

		Immer (1)	Meistens (2)	Großteil der Zeit (3)	Einen Teil der Zeit (4)	Nur wenig (5)	Kaum (6)	Nie (7)
10	Wie oft während der letzten 2 Wochen hatten Sie zu wenig Energie?							
11	Wie oft während der letzten 2 Wochen haben Sie sich unglücklich gefühlt?							
12	Wie oft während der letzten 2 Wochen haben Sie sich benommen gefühlt?							
13	Wie oft während der letzten 2 Wochen haben Sie sich durch ihre Diät eingeschränkt gefühlt?							
14	Wie oft in den letzten 2 Wochen haben Sie sich reizbar gefühlt?							
15	Wie oft während der letzten 2 Wochen haben Sie Schwierigkeiten gehabt, nachts zu schlafen?							
16	Wie oft während der letzten 2 Wochen haben Sie Unbehagen im Bauchraum verspürt?							
17	Wie oft während der letzten zwei Wochen haben Sie sich über die Auswirkung Ihrer Lebererkrankung auf Ihre Familie Sorgen gemacht?							
18	Wie oft während der letzten 2 Wochen haben Sie Stimmungsschwankungen verspürt?							
19	Wie oft während der letzten zwei Wochen konnten Sie nachts nicht schlafen?							
20	Wie oft während der letzten zwei Wochen haben Sie Muskelkrämpfe?							
21	Wie oft während der letzten 2 Wochen haben Sie sich Sorgen gemacht, dass sich ihre Symptome zu schweren Problemen verschlimmern könnten?							
22	Wie oft während der letzten 2 Wochen haben Sie einen trockenen Mund gehabt?							
23	Wie oft während der letzten zwei Wochen haben Sie sich deprimiert gefühlt?							
24	Wie oft während der letzten 2 Wochen haben Sie sich Sorgen gemacht, dass sich ihre Beschwerden verschlimmern werden?							
25	Wie oft während der letzten 2 Wochen hatten Sie Konzentrationsschwierigkeiten?							

		Immer (1)	Meistens (2)	Großteil der Zeit (3)	Einen Teil der Zeit (4)	Nur wenig (5)	Kaum (6)	Nie (7)
26	Wie oft während der letzten 2 Wochen hatten Sie einen Juckreiz verspürt?							
27	Wie oft während der letzten zwei Wochen haben Sie sich Sorgen gemacht, dass Sie sich niemals mehr besser fühlen werden?							
28	Wie oft während der letzten 2 Wochen haben Sie sich Gedanken gemacht, ob eine neue Leber verfügbar sein wird, sollten Sie eine Leber benötigen?							
29	Wie oft während der letzten 2 Wochen konnten Sie nicht so viel essen, wie Sie eigentlich wollten?							



**Anhang 3:****Fragebogen Zarit Burden Interview -Aufnahmetag  
(Angehörige: Hier geht es um Sie.)**

Patient/-in

---

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Peter R. Galle

**Dr. med. Marc Nguyen-Tat****Dr. med. Michael Nagel**

Studienleiter

I. Medizinische Klinik und Poliklinik

Langenbeckstraße 1

55101 Mainz

E-Mail:

marc.nguyen-tat@unimedizin-mainz.de

michael.nagel@unimedizin-mainz.de

Telefon: +49 (0) 6131 17-0

www.klinik.uni-mainz.de

		Nie (0)	Selten (1)	Manchmal (2)	Häufig (3)	Immer (4)
1	Haben Sie das Gefühl, dass ihr Angehöriger um mehr Hilfestellung bittet, als er tatsächlich benötigt?					
2	Haben Sie das Gefühl, dass Sie aufgrund der Zeit, die Sie mit Ihrem Angehörigen verbringen, nicht mehr genug Zeit für sich selbst haben?					
3	Fühlen Sie sich belastet durch die Betreuung Ihres Angehörigen einerseits und Ihren Bemühungen anderen beruflichen oder familiären Verpflichtungen nachzukommen, andererseits?					
4	Ist Ihnen das Verhalten Ihres Angehörigen peinlich?					
5	Sind Sie verärgert, wenn Sie Ihren Angehörigen um sich haben?					
6	Haben Sie das Gefühl, dass ihr Angehöriger zurzeit einen negativen Einfluss auf ihre Beziehung zu anderen Familienmitgliedern oder Freunden ausübt?					
7	Haben Sie Angst davor, was die Zukunft für Ihren Angehörigen bringen wird?					
8	Haben Sie das Gefühl, dass Ihr Angehöriger auf Sie angewiesen ist?					
9	Fühlen Sie sich überfordert, wenn Sie mit Ihrem Angehörigen zusammen sind?					

		Nie (0)	Selten (1)	Manchmal (2)	Häufig (3)	Immer (4)
10	Haben Sie das Gefühl, dass Ihre Gesundheit durch die Betreuung Ihres Angehörigen gelitten hat?					
11	Haben Sie das Gefühl, das Sie wegen Ihres Angehörigen weniger Privatleben haben als Sie es sich wünschen?					
12	Haben Sie das Gefühl, dass Ihre sozialen Kontakte darunter gelitten haben, dass Sie ihren Angehörigen betreuen?					
13	Ist es Ihnen wegen Ihres Angehörigen unangenehm, Freunde bei sich zu Hause zu empfangen?					
14	Haben Sie das Gefühl, dass Ihr Angehöriger von Ihnen erwartet, dass Sie ihn/sie betreuen, so als ob Sie die einzige Person wären, auf die er/sie sich verlassen kann?					
15	Haben Sie das Gefühl, dass Ihnen wegen anderer finanzieller Verpflichtung zu wenig Geld für die Betreuung ihrer Angehöriger bleibt?					
16	Haben Sie das Gefühl der Betreuung ihres Angehörigen bald nicht mehr gewachsen zu sein?					
17	Haben Sie das Gefühl, dass Sie seit der Erkrankung Ihres Angehörigen die Kontrolle über Ihr Leben verloren haben?					
18	Wünschen Sie sich, Sie können die Betreuung Ihres Angehörigen einfach jemand anderem überlassen?					
19	Sind Sie sich unsicher, wie es mit Ihren Angehörigen weitergehen soll?					
20	Haben Sie das Gefühl, dass Sie mehr für ihre Angehörige tun sollten?					
21	Haben Sie das Gefühl, dass Sie bei der Betreuung Ihres Angehörigen etwas besser machen könnten?					
22	Wie belastet fühlen Sie sich insgesamt durch die Betreuung Ihres Angehörigen?					

**Anhang:4****Fragebogen WHOQOL – Aufnahmetag****(Angehörige: Hier geht es um Sie.)**

Patient/-in

Bitte lesen Sie jede Frage, überlegen Sie, wie Sie sich in den vergangenen zwei Wochen gefühlt haben, und kreuzen Sie die Zahl auf der Skala an, die für Sie am ehesten zutrifft.

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Peter R. Galle

**Dr. med. Marc Nguyen-Tat****Dr. med. Michael Nagel**

Studienleiter

I. Medizinische Klinik und Poliklinik

Langenbeckstraße 1

55101 Mainz

E-Mail:

marc.nguyen-tat@unimedizin-mainz.de

michael.nagel@unimedizin-mainz.de

Telefon: +49 (0) 6131 17-0

www.klinik.uni-mainz.de

		Sehr schlecht	Schlecht	Mittelmäßig	Gut	Sehr gut
1	Wie würden Sie Ihre Lebensqualität beurteilen?					
		Sehr unzufrieden	Unzufrieden	Weder zufrieden noch unzufrieden	Zufrieden	Sehr zufrieden
2	Wie zufrieden sind Sie mit Ihrer Gesundheit?					

In den folgenden Fragen geht es darum, wie stark Sie während der vergangenen zwei Wochen bestimmte Dinge erlebt haben.

		Überhaupt nicht	Ein wenig	Mittelmäßig	Ziemlich	Äußerst
3	Wie stark werden Sie durch Schmerzen daran gehindert, notwendige Dinge zu tun?					
4	Wie sehr sind Sie auf medizinische Behandlung angewiesen, um das tägliche Leben zu meistern?					

		Überhaupt nicht	Ein wenig	Mittelmäßig	Ziemlich	Äußerst
5	Wie gut können Sie Ihr Leben genießen?					
6	Betrachten Sie Ihr Leben sinnvoll?					

		Überhaupt nicht	Ein wenig	Mittel -mäßig	Ziemlich	Äußerst
7	Wie gut können Sie sich konzentrieren?					
8	Wie sicher fühlen Sie sich in Ihrem täglichen Leben?					
9	Wie gesund sind die Umweltbedingungen in Ihrem Wohngebiet?					

In den folgenden Fragen geht es darum, in welchem Umfang Sie während der vergangenen zwei Wochen bestimmte Dinge erlebt haben oder in der Lage waren, bestimmte Dinge zu tun.

		Überhaupt nicht	Eher nicht	Halbwegs	Überwiegend	Völlig
10	Haben Sie genug Energie für das tägliche Leben?					
11	Können Sie Ihr Aussehen akzeptieren?					
12	Haben Sie genug Geld, um Ihre Bedürfnisse erfüllen zu können?					
13	Haben Sie Zugang zu den Informationen, die Sie für das tägliche Leben brauchen?					
14	Haben Sie ausreichend Möglichkeiten zu Freizeitaktivitäten?					
		Sehr schlecht	Schlecht	Mittelmäßig	Gut	Sehr gut
15	Wie gut können Sie sich fortbewegen?					

In den folgenden Fragen geht es darum, wie zufrieden, glücklich oder gut Sie sich während der vergangenen zwei Wochen hinsichtlich verschiedener Aspekte Ihres Lebens gefühlt haben.

		Sehr unzufrieden	Unzufrieden	Weder zufrieden noch unzufrieden	Zufrieden	Sehr zufrieden
16	Wie zufrieden sind Sie mit Ihrem Schlaf?					

17	Wie zufrieden sind Sie mit Ihrer Fähigkeit, alltägliche Dinge erledigen zu können?					
18	Wie zufrieden sind Sie mit Ihrer Arbeitsfähigkeit?					
19	Wie zufrieden sind Sie mit sich selbst?					
20	Wie zufrieden sind Sie mit Ihren persönlichen Beziehungen?					
21	Wie zufrieden sind Sie mit Ihrem Sexualleben?					
22	Wie zufrieden sind Sie mit der Unterstützung durch Ihre Freunde?					
23	Wie zufrieden sind Sie mit Ihren Wohnbedingungen?					
24	Wie zufrieden sind Sie mit Ihren Möglichkeiten, Gesundheitsdienste in Anspruch nehmen zu können?					
25	Wie zufrieden sind Sie mit den Beförderungsmitteln, die Ihnen zur Verfügung stehen?					

In den folgenden Fragen geht es darum, wie oft sich während der vergangenen zwei Wochen bei Ihnen negative Gefühle eingestellt haben, wie zum Beispiel Angst und Traurigkeit.

		Niemals	Nicht oft	Zeitweilig	Oftmals	Immer
26	Wie häufig haben Sie negative Gefühle wie Traurigkeit, Verzweiflung, Angst oder Depression?					

## 9 Veröffentlichung

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden zur Veröffentlichung angenommen:

Michael Nagel; Christian Labenz, Marcus A. Wörns, J.U. Marquardt, Peter R. Galle; Jörn M. Schattenberg, Marc Nguyen-Tat

Impact of acute-on-chronic liver failure and decompensated liver cirrhosis on psychosocial burden and quality of life of patients and their close relatives

Michael Nägel, Vanessa Weidener, Sina Schulz, Jens U. Marquardt, Peter R. Galle, Jörn M. Schattenberg, Marc Nguyen-Tat, Marcus-Alexander Wörns, Christian Labenz

Continued alcohol consumption and hepatic encephalopathy determine quality of liver and psychosocial burden of caregivers in patients with liver cirrhosis

## 10 Danksagung

Ich möchte die nächsten Zeilen nutzen, um in verschiedene Richtungen meiner Anerkennung Ausdruck zu verleihen.

Meine Dissertation wurde von der Medizinischen Fakultät der Universitätsmedizin Mainz angenommen.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater für die Ermöglichung meiner Arbeit. Seine fachliche Unterstützung und seine helfenden Worte haben mich stets motiviert und mein Interesse an der Inneren Medizin geweckt.

Einen großen Dank richte ich an meinen Betreuer, welcher mich über die lange Zeit von Beginn an bis hin zur Fertigstellung meiner Dissertation tatkräftig und zu jeder Zeit unterstützt hat.

Des Weiteren möchte ich allen Patienten und Angehörigen danken, welche durch ihre Studienteilnahme diese Dissertation überhaupt ermöglicht haben. In diesem Zusammenhang geht mein Dank ebenfalls an die gesamte Ärzte- und Pflerschaft der Stationen 5A, 5B1, 5B2, 5F der Universitätsmedizin Mainz für die Unterstützung bei der Datenerhebung.

Es ist mir ein besonderes Anliegen mich bei meiner Mutter und meiner Schwester von Herzen für die Begleitung meines gesamten Lebensweges und ihren stetigen Glauben an mich zu bedanken.

Meine Dankbarkeit gilt ebenfalls meinen Freunden, mit denen ich mich im regen Austausch befunden habe. Für die tatkräftige Unterstützung während der gesamten Zeit bedanke ich mich ebenfalls bei meiner WG.

Zuletzt gilt mein Dank meinem Lebenspartner für die motivierenden und aufbauenden Worte sowie die kreativen Schaffenspausen während dieses langen Zeitraums.