

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

Die 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

Sina Feenja Schulz
aus Oldenburg

Mainz, 2021

Wissenschaftlicher Vorstand:

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion:

07. Dezember 2021

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	5
Tabellenverzeichnis.....	6
Abbildungsverzeichnis.....	7
1. Einleitung und Ziel der Dissertation.....	8
2. Literaturdiskussion	10
2.1 Epidemiologie und Ätiologie der Leberzirrhose.....	10
2.2 Klinik der Leberzirrhose.....	10
2.3 Komplikationen der Leberzirrhose.....	11
2.3.1 Portale Hypertension.....	12
2.3.1.1 Ösophagusvarizen	12
2.3.1.2 Aszites.....	12
2.3.2 Hepatische Enzephalopathie.....	13
2.3.3 Hepatozelluläres Karzinom	13
2.4 Schweregrad der Leberzirrhose	13
2.4.1 Child-Pugh-Klassifikation	13
2.4.2 Model of Endstage Liver Disease (MELD) Score.....	14
2.5 Lebensqualität	15
2.5.1 Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.....	15
2.5.2 Lebensqualität von Patienten mit Leberzirrhose	16
2.6 Belastung der Angehörigen von Patienten mit chronischen Erkrankungen	18
2.6.1 Belastung der Angehörigen von Patienten mit Leberzirrhose	19
3. Methodisches Vorgehen.....	21
3.1 Beschreibung der Patientenkohorte	21
3.2 Ethik	22
3.3 Rekrutierung/ Fragebögen	22
3.3.1 Anamnestische Daten	22
3.3.2 Fragebogen zur Lebensqualität der Patienten (CLDQ-D).....	23
3.3.3 Fragebogen zur Lebensqualität der Angehörigen (WHOQOL-BREF)	23
3.3.4 Fragenbogen zur psychosozialen Belastung der Angehörigen.....	24
3.4 Laboruntersuchungen	25
3.5 Statistik.....	25
4. Ergebnisse	27
4.1 Patientencharakteristik	27
4.2 Angehörigencharakteristik.....	31
4.3 Auswertung der Fragebögen.....	32

4.3.1 Die Lebensqualität der Patienten	32
4.3.2 Die Lebensqualität der Patienten im Verlauf von 12 Monaten	35
4.3.3 Die Lebensqualität der Angehörigen	38
4.3.4 Die Lebensqualität der Angehörigen im Verlauf von 12 Monaten	39
4.3.5 Die Belastung der Angehörigen	40
4.3.6 Die Belastung der Angehörigen im Verlauf von 12 Monaten	44
4.3.7 Der Zusammenhang zwischen der Lebensqualität der Patienten und der Belastung der Angehörigen	46
5. Diskussion	48
5.1 Limitationen der vorliegenden Arbeit	59
5.2 Schlussfolgerungen	61
6. Zusammenfassung	62
7. Literaturverzeichnis	64
8. Anhang	68
9. Danksagung	75
10. Tabellarischer Lebenslauf	76

Abkürzungsverzeichnis

AIDS	Acquired immunodeficiency syndrome
AIH	Autoimmunhepatitis
ALS	Amyotrophe Lateralsklerose
AP	Alkalische Phosphatase
CCM	Cirrhose Centrum Mainz
CLDQ(-D)	Chronic Liver Disease Questionnaire (Deutsche Version)
gGT	Gamma-Glutamyltransferase
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
HIV	Humanes Immundefizienz Virus
HRS	Hepatorenales Syndrom
INR	International normalized ratio
MELD	Model of End-Stage Liver Disease
NAFLD	Non-alcoholic fatty liver disease
NASH	Nicht-alkoholische Steatohepatitis
PRO	Patient-reported outcome
SBP	Spontan-bakterielle Peritonitis
TIPS	Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt
WHO	World Health Organization
ZBI	Zarit Burden Interview

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 - Child-Pugh-Score	14
Tabelle 2 - Gesundheitsdomänen und deren Aspekte des WHOQOL-BREF	24
Tabelle 3 - Patientencharakteristik N (%) für kategoriale und Mittelwert +- SD für stetige Variablen.....	27
Tabelle 4 - Patientencharakteristik im Verlauf von 12 Monaten.....	29
Tabelle 5 - Angehörigencharakteristik N (%) für kategoriale und Mittelwert +- SD für stetige Variablen.....	31
Tabelle 6 - Das Vorhandensein eines Angehörigen und die Auswirkungen auf die Patienten	32
Tabelle 7 - Die Lebensqualität der Patienten zum Zeitpunkt der Erstvorstellung.....	34
Tabelle 8 - Die Lebensqualität der Patienten im Verlauf von 12 Monaten	35
Tabelle 9 - Korrelation CLDQ-D Gesamtscore - Dekompensationen im Verlauf.....	37
Tabelle 10 - Die Lebensqualität der Angehörigen zum Zeitpunkt der Erstvorstellung.....	38
Tabelle 11 - WHOQOL-BREF Mittelwertvergleiche	39
Tabelle 12 - Die Lebensqualität der Angehörigen im Verlauf von 12 Monaten	39
Tabelle 13 - Zarit Burden Interview	40
Tabelle 14 - Zarit Burden Interview zum Zeitpunkt der Erstvorstellung	42
Tabelle 15 - Zarit Burden Interview im Verlauf von 12 Monaten.....	45
Tabelle 16 - Korrelation ZBI - Dekompensationen im Verlauf	46
Tabelle 17 - Korrelation Veränderungen des ZBI - Veränderungen des CLDQ- Gesamtscores im Verlauf.....	47

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 - Flussdiagramm Follow-up	30
Abbildung 2 - Subdomänen CLDQ-D	33
Abbildung 3 - Die Lebensqualität der Patienten im Verlauf von 12 Monaten.....	36
Abbildung 4 - Korrelation nach Pearson: Differenz des CLDQ-D Gesamtscores – Häufigkeit der aufgetretenen Dekompensationsereignisse	37
Abbildung 5 - WHOQOL-BREF Domäne „Physisch“ im Verlauf von 12 Monaten.....	40
Abbildung 6 - Kategorien des ZBI nach Zarit et al.	41
Abbildung 7 - ZBI bei bereits stattgehabter HE und ohne HE in der Anamnese	43
Abbildung 8 - Korrelation nach Pearson: ZBI - Häufigkeit der stattgefundenen Dekompensationsereignisse	44
Abbildung 9 - Zarit Burden Interview im Verlauf von 12 Monaten.....	45
Abbildung 10 - Korrelation nach Pearson: ZBI - CLDQ-D Gesamtscore	46
Abbildung 11 - Korrelation der Änderung der Lebensqualität mit der Änderung der Belastung nach einem Jahr	48

1. Einleitung und Ziel der Dissertation

Chronische Lebererkrankungen gehören zu den relevantesten Ursachen für Morbidität und Mortalität weltweit. Im Jahr 2018 starben über 15.000 Menschen in Deutschland an den Folgen einer Lebererkrankungen (1). Das gemeinsame Endstadium aller chronischer Lebererkrankungen ist die Leberzirrhose. Neben den körperlichen Symptomen ist die Erhebung der Lebensqualität von Patienten mit chronischen Erkrankungen von großer Bedeutsamkeit. Chronische Lebererkrankungen führen zur Einschränkung der Lebensqualität (2). Eine prospektive Studie an älteren Patienten in den USA kam zu dem Ergebnis, dass Patienten mit Leberzirrhose im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant häufiger auf Hilfe ihrer Angehörigen angewiesen sind (3). In einer Studie von Nguyen et al. wurde die Lebensqualität der Angehörigen von Patienten mit fortgeschrittener chronischer Lebererkrankung mit der Lebensqualität einer Stichprobe aus der Normalbevölkerung verglichen und festgestellt, dass die psychosoziale Belastung der Angehörigen von Patienten mit Leberzirrhose deutlich erhöht ist (4). Vor allem eine vorausgegangene hepatische Enzephalopathie als Komplikation der Leberzirrhose hat signifikanten Einfluss auf die Belastung der Angehörigen (5).

Als aktuelles Problem ergibt sich, dass Daten zur psychosozialen Belastung der Angehörigen von Patienten mit einer Leberzirrhose über einen längeren Zeitraum zurzeit noch fehlen.

Ziel dieser Arbeit ist es deshalb, den Einfluss der Lebererkrankung auf die Lebensqualität der Patienten, auf die Lebensqualität der Angehörigen und auf deren psychosoziale Belastung zu ermitteln.

Die Hypothese dieser Arbeit lautet, dass die psychosoziale Belastung der Angehörigen von Patienten mit chronischer Lebererkrankung mit dem klinischen Verlauf der Leberzirrhose des Patienten korreliert.

Vergleiche sollen unter anderem in Bezug auf die Lebensqualität und die psychosoziale Belastung der Angehörigen zwischen Patienten mit und ohne nahestehende Angehörige, zwischen Patienten mit alkoholischer und nicht alkoholischer Genese, zwischen Patienten mit leichter und schwerer Leberzirrhose, sowie zwischen Patienten mit kompensierter und dekomensierter Leberzirrhose hergestellt werden.

Mit Hilfe von bereits vorhandener Literatur soll diskutiert werden, ob die psychosoziale Belastung der Angehörigen von Patienten mit chronischer Lebererkrankung vergleichbar mit der Belastung der Angehörigen von Patienten mit anderen chronischen Erkrankungen ist.

2. Literaturdiskussion

Zum Einstieg in das Thema werden im Folgenden Häufigkeit und Ursachen der Leberzirrhose, die klinische Präsentation der Erkrankung, die möglichen Komplikationen, sowie die Beurteilung des Schweregrades näher erläutert.

Zudem wird ein Überblick über die aktuelle Studienlage zur Lebensqualität von Patienten mit Leberzirrhose, sowie zu der Belastung von Angehörigen von Patienten mit chronischer Lebererkrankung gegeben.

2.1 Epidemiologie und Ätiologie der Leberzirrhose

Im Jahr 2018 starben laut der Gesundheitsberichterstattung des Bundes über 15.000 Menschen in Deutschland an den Folgen einer Lebererkrankungen (1).

Die Leberzirrhose stellt die gemeinsame Endstrecke aller chronischer Lebererkrankungen dar. Zu den häufigsten Ursachen der Leberzirrhose in Europa zählen der schädliche Alkoholkonsum, chronische Virushepatitiden (Hepatitis B und C) und metabolische Syndrome, die zunächst zu einer nicht-alkoholischen Steatohepatitis (NASH) führen (6, 7). Führend unter diesen Ursachen ist die alkoholische Leberkrankheit mit ca. 7800 Todesfällen im Jahr 2018 (1). Aber auch seltenere Ursachen, wie Stoffwechselerkrankungen, Autoimmunerkrankungen oder chronische Herzprobleme können im Endstadium zu einer Leberzirrhose führen. Pathophysiologisch ist die Leberzirrhose eine irreversibel-chronische Schädigung des hepatischen Parenchyms aufgrund von Entzündungsprozessen mit der Folge einer weitgehenden Fibrosierung mit Entstehung von regenerativen Knoten, umgeben von fibrösen Septen. Die Ätiologie wird in der Regel ermittelt über die Patientenanamnese in Zusammenschau mit der serologischen und histologischen Untersuchung (8). Dabei finden vor allem auch vermehrt nicht-invasive Untersuchungen, wie die Sonographie, Anwendung, um eine Fibrosierung der Leber zu detektieren und den Schweregrad zu beurteilen (9).

2.2 Klinik der Leberzirrhose

Die Leberzirrhose verläuft oft schmerzlos, asymptomatisch und bleibt somit häufig unentdeckt, bis Komplikationen auftreten. Die Diagnose einer asymptomatischen, oder auch kompensierten, Leberzirrhose wird in der Regel gestellt, wenn z.B. die beiläufige Messung der Transaminasen oder radiologische Befunde eine Leberzirrhose

nahelegen und die Patienten weiteren Untersuchungen, wie einer Leberbiopsie unterzogen werden (8). Als kompensiert wird die Leberzirrhose bezeichnet, solange die Leber ihre Stoffwechselfunktionen noch übernehmen kann. Sobald diese Stoffwechselfunktionen jedoch durch die zunehmende Fibrosierung beeinträchtigt sind, spricht man von einer dekompensierten Leberzirrhose. Im Rahmen dieser Dekompensation kommt es im Verlauf zu schwerwiegenden Komplikationen, die im Folgenden noch näher erläutert werden. Diese in ihren Grundzügen zu verstehen ist von Bedeutung für das Verständnis dieser Arbeit, da bereits in mehreren Studien gezeigt wurde, dass vor allem die Komplikationen die Lebensqualität der Patienten mit Leberzirrhose, als auch die Schwere der Belastung der Angehörigen beeinflussen (2, 4, 10). Zu dem frühen klinischen Erscheinungsbild der Leberzirrhose zählen Allgemeinsymptome wie Abgeschlagenheit, Leistungsminderung und Gewichtsabnahme, sowie abdominelle Beschwerden wie ein Völlegefühl im Oberbauch oder Übelkeit. Erst im Rahmen einer Dekompensation zeigen sich Symptome, wie eine durch Aszites bedingte Bauchumfangsvermehrung, eine erhöhte Blutungsneigung mit Varizenblutungen und sogenannte Leberhautzeichen, wie ein Ikterus der Haut und der Skleren.

2.3 Komplikationen der Leberzirrhose

Die klinische Einteilung der Leberzirrhose erfolgt in die kompensierte und in die durch Komplikationen gekennzeichnete dekompensierte Leberzirrhose. Der Übergang in die dekompensierte Form ist gekennzeichnet durch die Entwicklung einer oder mehrerer der folgenden Komplikationen: Aszites, Ösophagusvarizenblutungen, hepatische Enzephalopathie und Ikterus (11).

Diese Komplikationen resultieren aus einer portalen Hypertension und/ oder einer Leberinsuffizienz bzw. -funktionsstörung (12). Zu den weiteren Komplikationen der Leberzirrhose zählen das hepatorenale Syndrom, die spontane bakterielle Peritonitis und das hepatozelluläre Karzinom (8). Das Überleben von Patienten mit kompensierter Leberzirrhose ist signifikant länger, als das von Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose (medianes Überleben >12 Jahre vs. ca. 2 Jahre). In einer Studie von D'Amico et al. wird die Leberzirrhose als dekompensiert bezeichnet, sobald Aszites als Symptom auftritt. In diesem Stadium, in dem entweder Aszites isoliert oder zusammen mit Ösophagusvarizen auftritt, liegt die Mortalitätsrate bei 20% pro Jahr (11).

2.3.1 Portale Hypertension

Die Portale Hypertension ist eine der Hauptkomplikationen bei Patienten mit Leberzirrhose und Ursache vieler weiterer Komplikationen (13). Bei einer Leberzirrhose sorgt der erhöhte intrahepatische vaskuläre Widerstand für einen vermehrten portalen Blutfluss. Somit steigt der Druck, was wiederum zur portalen Hypertension führt. Es entstehen porto-systemische Kollateralen und es kommt zu einer arteriellen Vasodilatation, um den geminderten Blutfluss in die Pfortader kompensatorisch wieder zu erhöhen. Der Druck in der Pfortader steigt abermals, was konsekutiv zur Entstehung von Ösophagusvarizen und Aszites führt (12).

2.3.1.1 Ösophagusvarizen

Die klinisch relevantesten kollateralen Gefäße entstehen in der Mukosa des proximalen Magens und des distalen Ösophagus, wodurch es zur Ausbildung von erweiterten gastroösophagealen Venen, sogenannten Varizen, kommt. Aus diesem Grund wird jedem Patienten mit Leberzirrhose ein Screening auf gastroösophageale Varizen mittels Endoskopie empfohlen. Der Grund hierfür ist das erhöhte Risiko einer Ruptur der Gefäße und folglich einer potentiell lebensbedrohlichen Blutung (14).

2.3.1.2 Aszites

Aszites beschreibt eine pathologische Ansammlung von Flüssigkeit in der Peritonealhöhle aufgrund einer klinisch relevanten portalen Hypertension und erhöhtem Plasmavolumen (14). In fortgeschrittenen Stadien der Leberzirrhose ist die arterielle Vasodilatation im Splanchnikusgebiet so ausgeprägt, dass das effektive arterielle Blutvolumen erhöht ist und der Druck fällt. Es kommt kompensatorisch zur vermehrten Aktivierung von vasokonstriktiven und antidiuretischen Substanzen mit dem Resultat einer Natrium- und Flüssigkeitsretention. Zudem kommt es zu verändertem kapillären Druck und erhöhter Permeabilität der Kapillaren, was die Ansammlung der retinierten Flüssigkeit in der Bauchhöhle erleichtert. Weitere damit verknüpfte Komplikationen bestehen in der spontanen bakteriellen Peritonitis (SBP) und dem hepatorenenalen Syndrom (HRS). Die spontane bakterielle Peritonitis ist gekennzeichnet durch die spontane Infektion der Flüssigkeitsansammlung in der Bauchhöhle in Abwesenheit einer intraabdominellen Infektionsquelle (15). Durch renale Vasokonstriktion kann außerdem die Entstehung eines HRS gefördert werden. Das HRS ist das Endstadium einer voranschreitenden Verschlechterung der renalen

Funktion durch die Anwesenheit erhöhter vasokonstriktiver Faktoren. Folglich sinkt die glomeruläre Filtrationsrate kontinuierlich und das Serumkreatinin steigt (16). Es kommt also zu einem akuten oder chronischen Nierenversagen im Rahmen einer dekompensierten Leberzirrhose.

2.3.2 Hepatische Enzephalopathie

Die hepatische Enzephalopathie (HE) ist eine neurokognitive Funktionsstörung, welche sich in einer beeinträchtigten Gehirnfunktion äußert und mit einer akuten oder chronischen Leberfunktionsstörung verbunden ist. Zu der klinischen Manifestation gehört eine Reihe von kognitiven Beeinträchtigungen, wie die Beeinträchtigung des Kurzzeitgedächtnisses, eine verzögerte Reaktionszeit, eine verminderte Konzentrationsfähigkeit, psychomotorische Verzögerungen, sensorische Dysfunktionen und weitere Symptome. Im schlimmsten Fall kann es zum Koma kommen (17).

2.3.3 Hepatozelluläres Karzinom

Bei dem hepatozellulären Karzinom (HCC) handelt es sich um ein primäres Leberzellkarzinom. Die meisten Fälle eines HCC entwickeln sich bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung (70-90%) (18). Risikofaktoren in Europa sind vor allem die Infektion mit Hepatitis C (50-70%), Hepatitis B (10-15%), Alkohol (20%) und Weitere (10%) (19). Kurative Therapien bestehen lediglich in der vollständigen Resektion des Karzinoms oder der Lebertransplantation.

2.4 Schweregrad der Leberzirrhose

Der Schweregrad der Leberzirrhose wird im klinischen Alltag anhand von klinischen Parametern, sowie Laborparametern eingeteilt. Im Folgenden werden die beiden gängigsten Methoden näher erläutert.

2.4.1 Child-Pugh-Klassifikation

Anfang der 1960er Jahre entwickelten Child und Turcotte einen Score, um das Risiko von chirurgischen porto-systemischen Shunt Interventionen zu ermitteln (20). Etwas später wurde dieser Score von Pugh modifiziert, um Aussagen über das Langzeitüberleben für Patienten mit Leberzirrhose machen zu können. Heute dient die Klassifikation im klinischen Alltag der Einschätzung des Schweregrades der

Leberzirrhose und beinhaltet Laborparameter, sowie die klinische Beurteilung über das Vorliegen eines Aszites und einer hepatischen Enzephalopathie. Je nach Werten werden Punkte von 1-3 vergeben und die Leberfunktion je nach Gesamtpunktwert in drei Kategorien eingeteilt. Dabei entspricht die Kategorie Child A (5-6 Punkte) einer guten Leberfunktion und einer 1-Jahres-Überlebensrate von 100%, Child B (7-9 Punkte) einer mäßigen Leberfunktion und einer 1-Jahres-Überlebensrate von ca. 85% und Child C (10-15 Punkte) einer schlechten Leberfunktion und einer 1-Jahres-Überlebensrate von ca. 35% (21).

Tabelle 1 - Child-Pugh-Score

	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	Grad 1 - 2	Grad 3 - 4
Beurteilung	5 - 6 Punkte = Child A	7 - 9 Punkte = Child B	10 - 15 Punkte = Child C

2.4.2 Model of Endstage Liver Disease (MELD) Score

Der MELD Score wurde im Jahr 2000 ursprünglich als Risikoscore eingeführt, um das Überleben von Patienten nach Anlage eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunt (TIPS) einzuschätzen (22). Darauf folgende Studien, wie die Studie von Kamath et al., untersuchten beispielsweise die Generalisierbarkeit des MELD Score bei Patienten mit einem breiteren Spektrum an Krankheitsschwere und Ätiologie der Leberzirrhose. Der Score gibt die Drei-Monats-Überlebensrate unabhängig von der Ätiologie der Leberzirrhose an. Es wurde gezeigt, dass sich der MELD Score ebenso eignet, um vor allem die kurzfristige Mortalität in Bezug auf die Dringlichkeit einer Lebertransplantation zu ermitteln (23). Der modifizierte MELD Score besteht aus drei Variablen, die sich auf die Leber- und Nierenfunktion des Patienten beziehen. In die Berechnung des Scores fließen die Parameter Gesamt-Bilirubin, Blutgerinnungszeit, gemessen anhand der INR, und Serum-Kreatinin ein (24).

$$MELD\ score = [9.57 \times \log_e \text{creatinine mg/dL} + 3.78 \times \log_e \text{bilirubin mg/dL} + 11.20 \times \log_e INR + 6.43 \text{ (constant for liver disease etiology)}]$$

Die errechneten Werte finden sich zwischen 6 und 40 Punkten. Je höher der Score, desto höher die Wahrscheinlichkeit, binnen drei Monaten ohne Lebertransplantation zu versterben (24).

2.5 Lebensqualität

Aufgrund der Komplexität des Begriffs Lebensqualität ist es schwierig, eine einheitliche Definition zu bestimmen. Die WHO beschreibt den Begriff der Lebensqualität im Rahmen der Entwicklung eines Fragebogens als die subjektive Wahrnehmung der Position im Leben einer Person, in Relation gesetzt zur Kultur und dem jeweiligen Wertesystem, in welchem sie lebt und in Bezug auf ihre Ziele, Erwartungen, Standards und Sorgen (25). Häufig sind klinisch tätige Ärzte eher an klassischen Markern, wie der Krankheitsaktivität und -schwere (gemessen an Laborparametern) interessiert, als an denen, die die Erfahrungen der Patienten widerspiegeln. Da diese Erfahrungen jedoch zunehmend an Bedeutung für die Behandlungsqualität gewinnen, könnte die Lebensqualität im klinischen Alltag zunehmend interessanter werden. Zudem sollte bedacht werden, dass die vom Patienten berichteten Outcomes den wichtigsten Behandlungserfolg für den Patienten selbst ausmachen (26). Im Folgenden wird auf die Bedeutung der Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität eingegangen und des Weiteren der aktuelle Stand der Forschung speziell bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung beleuchtet.

2.5.1 Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health-Related Quality of Life, HRQoL) ist ebenfalls ein multidimensionales Konstrukt aus einer physischen, psychischen und sozialen Dimension, gemäß der Verfassung der Weltgesundheitsorganisation: „Die Gesundheit ist ein Zustand des vollständigen körperlichen, geistigen und sozialen Wohlergehens und nicht nur das Fehlen von Krankheit oder Gebrechen“ (27). Die gesundheitsbezogene Lebensqualität konzentriert sich somit im Vergleich zur allgemeinen Lebensqualität mehr auf die Aspekte der Lebensqualität, die die Gesundheit eines Individuums durch u.a. das Vorhandensein einer Erkrankung beeinflussen. Instrumente zur Messung der HRQoL können sowohl generisch, also krankheitsübergreifend, als auch krankheitsspezifisch sein. Die Erhebung der HRQoL ist vor allem relevant für chronische Erkrankungen mit hoher Morbidität und niedrigerer Mortalität (28). Grundsätzlich gibt es drei Arten, um die HRQoL zu erfassen:

Beobachtung, Fremdbeurteilung und Selbsteinschätzung. Bei Erwachsenen wird in der Regel die individuelle gesundheitsbezogene Lebensqualität ermittelt durch sogenannte patient-reported outcomes (PRO), sprich Selbsteinschätzungen des Patienten. Diese beinhalten Angaben zum Gesundheitsstatus und Erfahrungen, die direkt vom Patienten berichtet werden (29). Die Erhebung der HRQoL wird in den letzten Jahren im klinischen Alltag immer relevanter und findet regelmäßig Anwendung bei z.B. Erkrankungen wie dem Reizdarmsyndrom, welches nicht alleine durch Biomarker diagnostiziert werden kann und zur Diagnosestellung subjektive Berichte der Patienten essentiell sind (30). Immer mehr in den Vordergrund rückt zudem die patientenorientierte, individuelle Behandlung von Patienten. Sie ist ein fundamentales Ziel in der Versorgung schwerkranker Patienten. Damit diese Versorgung patientenorientiert ist, muss sie danach ausgerichtet werden, was den Patienten beschäftigt (31).

2.5.2 Lebensqualität von Patienten mit Leberzirrhose

Für die Messung der HRQoL von Patienten mit Leberzirrhose wurden in den vergangenen Jahren verschiedene Messinstrumente entwickelt. Eines dieser krankheitsspezifischen Messinstrumente ist der Chronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ), welcher 1999 von Younossi et al. entwickelt wurde. Er umfasst sechs Domänen:

- abdominelle Symptome,
- Fatigue,
- systemische Symptome,
- Aktivität,
- emotionale Funktion
- und Sorgen (32).

Der Fragebogen wurde 2004 von Häuser et al. ins Deutsche übersetzt und einige Jahre später erneut validiert (33, 34). Der Nutzen solcher Messinstrumente liegt unter anderem darin, dass vor allem Fragen, die ansonsten ungefragt geblieben wären, erfasst werden und somit helfen können, die Lebensqualität der Patienten zu verbessern (z.B. zur sexuellen Dysfunktion) (31). Um das klinische Outcome allein in Hinsicht auf das Überleben von Patienten mit Leberzirrhose zu beurteilen eignet sich wie oben bereits erwähnt die Kategorisierung mittels Child-Pugh-Klassifikation oder die Berechnung des MELD Scores. Darüber hinaus ist aber auch die

gesundheitsbezogene Lebensqualität mit dem Überleben von Patienten mit chronischer Lebererkrankung assoziiert und prognostiziert eine höhere Sterblichkeit (35, 36). Die HRQoL von Patienten mit chronischer Lebererkrankung ist im Allgemeinen schlechter als in der Normalbevölkerung und vergleichbar mit der von Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung oder Herzinsuffizienz (37). Im Gesundheitsbericht für Deutschland aus dem Jahr 1998 hieß es „der Verlust an Lebensjahren ist hoch, weil insbesondere jüngere Menschen an chronischen Leberkrankheiten sterben.“ In Europa sterben weiterhin mehr Patienten im arbeitsfähigen Alter als bei anderen chronischen Erkrankungen wie z.B. einer ischämischen Herzerkrankung (7). Da das Vorliegen einer Leberzirrhose jedoch durch nicht-invasive Methoden stetig früher erkannt werden kann, es mittlerweile gute Therapiemöglichkeiten bei viral bedingten Lebererkrankungen gibt und zudem die Behandlung der dekompenzierten Leberzirrhose weitere Fortschritte macht, könnte sich die Leberzirrhose zu einer chronischen Erkrankung entwickeln, bei der es zunehmend zu einer Beeinträchtigung der Lebensqualität anstatt Quantität des Lebens kommt (28). Der Großteil der vorhandenen Studien, die sich mit der Lebensqualität von Patienten mit chronischer Lebererkrankung beschäftigen, haben sich auf Patienten mit einer chronischen Hepatitis-C-Virus (HCV) Infektion fokussiert. Das Interesse der Forschung an der HRQoL von Patienten mit HCV kann durch die Schwere der Form der chronischen Lebererkrankung, wie auch den schwächenden Nebenwirkungen des Interferons, welches für die Therapie einiger dieser Patienten genutzt wird, liegen (38). Bereits veröffentlichte Daten zeigen aber auch, dass Leberzirrhose allgemein einen negativen Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten hat. Younossi et al. haben 1999 beispielsweise gezeigt, dass sich der berechnete Score des CLDQ in Abhängigkeit vom Child Stadium verschlechtert und auch die Höhe des MELD Scores hat Einfluss auf die HRQoL (2, 32). Krankheitsspezifische HRQoL-Instrumente können also beispielsweise den MELD Score ergänzen, um Einblicke in das für Patienten mit einem niedrigen Mortalitätsrisiko wichtige Behandlungsergebnis zu erhalten (39). Außerdem ließ sich belegen, dass sich die gesundheitsbezogene Lebensqualität signifikant zwischen Patienten mit kompensierter und mit dekompenzierter Leberzirrhose unterscheidet (10). Aber auch bei Patienten mit einer objektiv milden Lebererkrankung ist die subjektiv empfundene gesundheitsbezogene Lebensqualität stark beeinträchtigt (39). In einer Studie von Marchesini et al. aus dem Jahr 2001 wurden diverse Faktoren

identifiziert, die die Lebensqualität von Patienten mit Leberzirrhose negativ beeinflussen (40). Dazu gehören vor allem nicht lebensbedrohliche Symptome wie z.B. Muskelkrämpfe, Juckreiz und Schlafstörungen, aber auch das Erkennen und die Behandlung einer subklinischen hepatischen Enzephalopathie. Wie oben bereits erwähnt stehen diese Symptome jedoch häufig nicht im Hauptinteresse der behandelnden Ärzte, da sie nicht unmittelbar mit dem Schweregrad der Erkrankung in Verbindung zu bringen sind. Das Wissen über das mögliche Vorhandensein dieser Beschwerden kann aber helfen, die Therapie dahingehend anzupassen und somit dem Patienten eine höhere Lebensqualität zu ermöglichen.

2.6 Belastung der Angehörigen von Patienten mit chronischen Erkrankungen

Zarit et al. entwickelten bereits 1980 einen Fragebogen für Angehörige von Patienten mit einer dementiellen Erkrankung, in welchem die Angehörigen Angaben über ihre psychosoziale Belastung machen sollten (41). Zarit definiert Belastung als das Ausmaß, in dem Angehörige ihre emotionale oder körperliche Gesundheit, ihr soziales Leben und ihren finanziellen Status als Leiden infolge der Pflege ihres Verwandten wahrnehmen (42). Eine alternde Bevölkerung, eine erhöhte Anzahl an Patienten, die an chronischen Erkrankungen leiden, und eine fehlende Unterstützung für Angehörige erhöhen die Prävalenz für die Belastung der Angehörigen (43). Die Betreuung chronisch kranker Patienten beinhaltet sowohl die Assistenz und Unterstützung im täglichen Leben und in der medizinischen Versorgung als auch emotionale und psychische Unterstützung. Zudem spielt die Sorge um den erkrankten Angehörigen und den weiteren Verlauf der Erkrankung eine große Rolle. Vor allem die Belastung der Angehörigen von Patienten mit neurodegenerativen Erkrankungen wie z.B. Alzheimer Demenz stand Ende der 1980er Jahre im Mittelpunkt des wissenschaftlichen Interesses. Mittlerweile gibt es eine Reihe von Studien, die sich mit der Belastung der Angehörigen auch bei anderen chronischen Erkrankungen, wie malignen Erkrankungen, Epilepsie, Herzinsuffizienz oder HIV beschäftigen (44-50). Viele der Studien zeigten, dass die Belastung der Angehörigen mit dem Schweregrad der Erkrankung des Patienten korreliert. Darüber hinaus korrelierte in einer Querschnittsstudie aus Korea die Belastung der Angehörigen von Patienten mit Krebs signifikant mit einer schlechteren Lebensqualität der Angehörigen (44). Eine Studie aus Indien mit Angehörigen von Patienten mit HIV/AIDS zeigte ebenfalls, dass die Scores der Messung der allgemeinen Lebensqualität der Angehörigen negativ mit

deren Belastung korrelieren (50). Noch dramatischer beschreiben Ergebnisse einer Studie von Perkins et al. die Situation, der zur Folge die Belastung der Angehörigen mit einer erhöhten Mortalität assoziiert ist (51). Die Belastung der Angehörigen spielt also eine große Rolle in Bezug auf deren Lebensqualität. Vor allem wenn es sich bei den Angehörigen um Ehepartner handelt, sehen sich diese mit belastenden Aufgaben konfrontiert, denn sie haben kaum eine Wahl, als die Rolle der pflegenden Angehörigen zu übernehmen (52). Angehörige, die die primäre Schnittstelle zwischen dem Gesundheitssystem und dem Patienten sind, geben an, oft zu wenig Unterstützung zu erhalten und fühlen sich häufig verlassen und unverstanden (53). Oft ist Trauer, als normale emotionale Reaktion, die Wurzel der Emotionen, die Angehörige erleben. Diese Trauer begleitet sie oft durchgängig und kann zu einer Reihe negativer Emotionen und Verhaltensweisen führen. Im Extremfall kann sie in Abhängigkeit oder Suizid enden. Eine chronische Erkrankung belastet also nicht nur die Patienten, sondern auch die Angehörigen (54). Der Verlauf der Belastung über einen längeren Zeitraum wurde bisher erst in wenigen Studien untersucht. In einer Längsschnittstudie mit Patienten mit neurokognitiven Einschränkungen, in der nach einem Zeitraum von 12 Monaten die Belastung der Angehörigen erneut erhoben wurde, zeigte sich, dass diese im Verlauf signifikant zunahm (55). In einer weiteren Längsschnittstudie mit Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose (ALS) hingegen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Belastung der Angehörigen im Verlauf (47). Diese unterschiedlichen Ergebnisse lassen Raum für Diskussionen und bedürfen vor allem weiterer Forschung. In Bezug auf die Belastung von Angehörigen von Patienten mit Leberzirrhose gibt es bisher keine Daten über einen längeren Zeitraum. Relevant für die medizinische Betreuung chronisch kranker Patienten ist aber auch, sich bewusst zu sein, dass die Belastung der Angehörigen auch einen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten hat. In einer Studie von Geng et al. zur Belastung von Angehörigen von Patienten mit ALS nimmt die Lebensqualität des Patienten mit zunehmender Belastung der Angehörigen ab (48).

2.6.1 Belastung der Angehörigen von Patienten mit Leberzirrhose

In den vergangenen Jahren rückt auch die Belastung der Angehörigen von Patienten mit Leberzirrhose aus oben genannten Gründen immer mehr in das Interesse der Wissenschaft. Eine prospektive Studie an älteren Patienten in den USA kam zu dem Ergebnis, dass Patienten mit Leberzirrhose signifikant häufiger auf Hilfe weiterer, nicht

speziell ausgebildeter, Personen inklusive deren Angehörige angewiesen sind im Vergleich zur Kontrollgruppe (3). In einer Studie von Nguyen et al. aus dem Jahr 2015 wurde die Lebensqualität der Angehörigen von Patienten mit fortgeschrittener chronischer Lebererkrankung mit der Normalbevölkerung verglichen und festgestellt, dass die psychosoziale Belastung der Angehörigen von Patienten mit Leberzirrhose deutlich erhöht ist (4). Es konnte bereits in vorigen Studien gezeigt werden, dass der MELD Score als Indikator für den Schweregrad der Erkrankung des Patienten als prädiktive Variable für die Belastung der Angehörigen gilt (5, 56). Zudem sind florider Alkoholkonsum, häufige Krankenhausaufenthalte, sowie eine vorausgegangene HE mit einem höheren Belastungsniveau der Angehörigen assoziiert (4). Bajaj et al. berichten 2011, dass prädiktive Variablen für eine erhöhte Belastung der Angehörigen ebenfalls vorausgegangene Episoden von HE und zudem eine ethyltoxische Genese der Leberzirrhose, Depression, Angststörungen und die Jahre der Beziehung sind (5). Diese Ergebnisse konnten in einer Studie von Shrestha et al. bestätigt werden (56). Eine bereits klinisch nachgewiesene HE hatte somit in bisher allen Studien sowohl einen signifikanten Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten als auch auf die Belastung der Angehörigen. Künzler-Heule et al. stellten heraus, dass vor der Mitteilung der Diagnose einer klinisch manifesten HE kein Angehöriger die Symptome im Zusammenhang mit einer Leberzirrhose gesehen hat. Ab dem Zeitpunkt der Diagnosestellung berichteten sie über eine zunehmende Unsicherheit über die Zukunft (57). Aber auch eine milde HE beeinflusst bereits die Lebensqualität des Patienten und die Beziehung zwischen ihnen und ihrer Familie (58). Um die Belastung der Angehörigen im klinischen Alltag zu reduzieren, ist es zum einen wichtig, sich der Belastung als behandelnder Arzt bewusst zu sein. Und zum anderen somit schließlich auch die Lebensqualität der Patienten zu verbessern. Einige klinische Studien haben bereits gezeigt, dass Selbsthilfegruppen für Angehörige von Demenzpatienten die Belastung reduzieren können (59, 60). Achtsamkeitstraining und unterstützende Gruppentherapie kann die Lebensqualität der Patienten mit Depressionen, sowie die Belastung der Angehörigen signifikant beeinflussen (61). Da es sich bei allen bisherigen Studien zur Belastung der Angehörigen von Patienten mit Leberzirrhose um Querschnittsstudien handelt, konnten bisher keine Aussagen über den Verlauf der Belastung der Angehörigen gemacht werden. Die Methodik und die Ergebnisse dieser Studie werden im Folgenden präsentiert und diskutiert.

3. Methodisches Vorgehen

3.1 Beschreibung der Patientenkohorte

Zu Beginn wurden die Daten von 99 Patienten und, falls vorhanden, deren nahestehenden Angehörigen in einem Zeitraum von 12 Monaten (Januar - Dezember 2017) im Rahmen einer ambulanten Erstvorstellung in der Leber- und Transplantationsambulanz der Universitätsklinik Mainz erhoben. Zu den Einschlusskriterien gehörte eine gesicherte Leberzirrhose (histologisch, klinisch oder mittels Bildgebung), die freiwillige Teilnahme an der Studie mit schriftlichem Einverständnis, die Volljährigkeit der Patienten, sowie deutsche Sprachkenntnisse bzw. das Vorhandensein eines Dolmetschers. Zu den Einschlusskriterien für die Angehörigen zählten, dass der genannte Angehörige zum einen ebenfalls volljährig sein, sowie zum anderen die engste Bezugsperson des Patienten darstellen sollte. Wurde die Lebererkrankung nicht sicher als Leberzirrhose diagnostiziert, lagen zu Beginn der Studie bereits ein Lebertumor, eine Tumorerkrankung anderer Ätiologie oder kognitive Einschränkungen, welche die Beantwortung der Fragebögen erschweren, vor, oder kam es zur Rücknahme der Einwilligung unmittelbar während oder nach der Befragung, wurden der betroffene Patient und der Angehörige von der Studie ausgeschlossen. Insgesamt wurden nach Prüfung der Ausschlusskriterien die Daten von 89 Patienten und 73 Angehörigen ausgewertet. 16 Patienten brachten keinen nahestehenden Angehörigen zur Erstvorstellung mit und gaben auch keine nahestehende Bezugsperson an. Die eingeschlossenen Patienten wurden zum Verlauf ihrer Lebererkrankung und ihrer Sozialanamnese befragt und haben im Rahmen der ambulanten Vorstellung in der Leberambulanz der Universitätsklinik Mainz die deutsche Version des Chronic Liver Disease Questionnaires (CLDQ-D) ausgefüllt. Hierfür wurden die Patienten in ein freies Behandlungszimmer gebeten und haben nach einer kurzen Einführung in einem Zeitrahmen von ca. 20 Minuten den Fragenbogen beantwortet. 73 der Patienten kamen mit ihren Angehörigen in die Sprechstunde oder nannten eine/n Angehörige/n, die/der in das Leben des Patienten und seiner Erkrankung einbezogen ist. Diese wurden mithilfe der deutschen Version des WHOQOL-BREF Fragebogens zu ihrer eigenen Lebensqualität, sowie mithilfe des ins Deutsche übersetzten Zarit Burden Interviews (ZBI) zu ihrer psychosozialen Belastung befragt. Das Ausfüllen der Fragebögen erfolgte ebenfalls in einem freien Behandlungszimmer gemeinsam mit dem Patienten. Es wurde jedoch darauf

hingewiesen, die Fragebögen, ohne sich darüber auszutauschen, auszufüllen. Der Zeitrahmen betrug hier ebenfalls etwa 20 Minuten. Der Termin der Erstvorstellung in der Ambulanz (Tag 1) setzte sich zudem zusammen aus einer Anamnese, einer körperlichen Untersuchung, einer Sonographie der Leber, sowie einer Laboruntersuchung. Nach dem Erstgespräch mit dem Arzt und der körperlichen Untersuchung wurden die Patienten und Angehörigen über die Studie informiert und deren schriftliches Einverständnis eingeholt. Es erfolgte die Befragung über den Beziehungsstatus zwischen Patienten und Angehörigen und zum schulischen und beruflichen Werdegang des Patienten, sowie die Anleitung zum Ausfüllen der Fragebögen in einem gesonderten Raum. Die Patienten wurden außerdem darüber informiert, dass sich die Studie über einen Zeitraum von einem Jahr erstreckt und sie jeweils nach 3, 6 und 12 Monaten erneut gebeten werden, die Fragebögen auszufüllen und Fragen bezüglich stattgehabter Krankenhausaufenthalte zu beantworten. Den Patienten sowie den Angehörigen wurde jederzeit die Möglichkeit für weitere Fragen zu der Studie gegeben.

3.2 Ethik

Die Studie wurde gemäß den ethischen Richtlinien der Deklaration von Helsinki 1964 (6. Revision, 2008) durchgeführt. Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz begutachtet und genehmigt (Nr. 837.232.17 [11066]). Eine schriftliche Einverständniserklärung wurde von jedem Studienteilnehmer vor Studienteilnahme eingeholt.

3.3 Rekrutierung/ Fragebögen

3.3.1 Anamnestische Daten

Im Anamnesegespräch für die Studie wurden allgemeine Daten wie Alter und Geschlecht der Patienten und deren Angehörigen erfragt, sowie eine Sozialanamnese erhoben (Schulabschluss/Beruf, Beziehungsstatus und Häufigkeit des Kontaktes zu dem Angehörigen). Zudem erfolgte erneut eine spezielle Anamnese zur Leberzirrhose des Patienten bezüglich des Datums der Erstdiagnose, der Grunderkrankung, die zur Leberzirrhose geführt hat, ggf. zu fortbestehendem Alkoholkonsum und Komplikationen, die bisher im Rahmen der Leberzirrhose aufgetreten sind.

3.3.2 Fragebogen zur Lebensqualität der Patienten (CLDQ-D)

Die Patienten wurden gebeten, den Chronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ) in der deutschen Version auszufüllen. Der CLDQ in seiner Originalversion wurde als krankheitsspezifisches Instrument zur Messung der Lebensqualität bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung entwickelt (32). Der Fragebogen beinhaltet 29 Fragen, welche mittels einer Likertskala von 1 (immer) bis 7 (nie) beantwortet werden sollen. Mit Hilfe der Fragen sollen die Patienten ihre Lebensqualität in den letzten zwei Wochen beurteilen. Die Beantwortung der Fragen dauert ca. 10 Minuten. Die Auswertung der Fragen erfolgte im Anschluss an die Vorstellung der Patienten. Berechnet werden kann ein Gesamtscore, sowie sechs Subdomänenscores (abdominelle Beschwerden, Müdigkeit, Systemische Symptome, Aktivität, Emotionale Funktion und Sorgen). Indem der Gesamtscore, sowie die jeweiligen Subdomänenscores, durch die Anzahl der Fragen geteilt werden, ergeben sich Punktwerte von 1-7, wobei die 1 die schlechteste und die 7 die beste gesundheitsbezogene Lebensqualität der chronischen Leberpatienten darstellt. Die deutsche Version des CLDQ (CLDQ-D) wurde 2004 von Häuser et al. aus der Originalversion übersetzt und mehrfach validiert und in dieser Dissertation verwendet (33, 34). Ein Muster des Fragebogens befindet sich im Anhang.

3.3.3 Fragebogen zur Lebensqualität der Angehörigen (WHOQOL-BREF)

Der Fragebogen WHOQOL-BREF ist die Kurzversion des WHOQOL-100 und ein Instrument, welches 1998 von der WHOQOL Group entwickelt wurde und die gesundheitsbezogene Lebensqualität des Befragten erfasst. Der Fragebogen umfasst krankheitsunabhängig 26 Items über 4 Gesundheitsdomänen mit 24 verschiedenen Domänenaspekten, sowie zwei Items zur globalen Beurteilung. Die vier Domänen beurteilen den physischen, psychologischen, sozialen und umweltbedingten Gesundheitszustand.

Tabelle 2 - Gesundheitsdomänen und deren Aspekte des WHOQOL-BREF

Gesundheitsdomänen	Domänenaspekte
Physische Gesundheit	Aktivitäten des täglichen Lebens Abhängigkeit von medizinischen Substanzen und medizinischer Unterstützung Energie und Fatigue Mobilität Schmerz und Unwohlsein Schlaf und Erholung Arbeitsvermögen
Psychologische Gesundheit	Körperbild und Aussehen Negative Gefühle Positive Gefühle Selbstwertgefühl Spiritualität/ Religion/ persönlicher Glauben Denken, Lernen, Gedächtnis und Konzentration
Soziale Beziehungen	Persönliche Beziehungen Soziale Unterstützung Sexuelle Aktivität
Umwelt	Finanzelle Mittel Freiheit, Physische Sicherheit Gesundheitsversorgung und soziale Fürsorge: Zugänglichkeit und Qualität Häusliche Umgebung Möglichkeiten, neue Kenntnisse und Fähigkeiten zu erlangen Möglichkeiten für und Teilnahme an Freizeitaktivitäten Physische Umgebung (Verschmutzung, Lärm, Verkehr, Klima) Transport

Ausgewertet wird der Fragebogen, indem die Fragen bestimmten Punktwerten von 1 - 5 zugeordnet werden, wobei in der Regel der Punktwert 1 dem schlechtesten und der Punktwert 5 dem besten Gesundheitszustand entsprechen. Die Punktwerte einzelner Fragen müssen zunächst invertiert werden. Zunächst werden die vier Domänenscores berechnet und anschließend in eine Skala von 0 bis 100 umgewandelt, wobei 100 Punkte den bestmöglichen Gesundheitszustand darstellen (62). Es gibt auch zwei Punkte, die separat untersucht werden: Frage 1 fragt nach der allgemeinen Wahrnehmung der Lebensqualität eines Individuums und Frage 2 fragt nach der allgemeinen Wahrnehmung der Gesundheit eines Individuums. Ins Deutsche übersetzt und validiert wurde der Fragebogen von Angermeyer et al. 2000 (63). Die Bearbeitungsdauer beträgt 5 bis 10 Minuten. Ein Muster des Fragebogens findet sich im Anhang.

3.3.4 Fragebogen zur psychosozialen Belastung der Angehörigen

Das Zarit Burden Interview (ZBI) wurde ursprünglich entwickelt, um die Belastung der Angehörigen von Patienten mit einer dementiellen Erkrankung zu objektivieren. (41) Es wird in verschiedenen Domänen die Belastung der Angehörigen mittels einer fünfstufigen Likert-Skala erfragt (0 „nie“, 4 „fast immer“). Der Fragebogen umfasst 22

Items, die die subjektiv empfundene Belastung der Angehörigen widerspiegeln. Somit kann ein Gesamtscore von 88 Punkten erreicht werden, je höher der Score, desto höher die Belastung. Ins Deutsche übersetzt, sowie auf Validität und Reliabilität überprüft, wurde der Fragebogen 2010 von Braun et al. (64). In den darauffolgenden Jahren wurde das ZBI zunehmend auch zur Beurteilung der Belastung der Angehörigen von Patienten mit anderen chronischen Erkrankungen validiert und angewendet. In der Literatur lassen sich verschiedene Cut-off Werte finden, die den Schweregrad der Belastung einteilen. Zarit schlug vor, einen Score zwischen 61 und 88 als stark belastet, zwischen 41 und 60 als moderat belastet, zwischen 21 und 40 als mild belastet und von unter 21 als wenig oder nicht belastet zu definieren. (42) Diese Einteilung wurde vielfach kritisiert und bereits Werte im Bereich 24-26 sind mit einem erhöhten Risiko für depressive Erkrankungen bei den Angehörigen assoziiert (65). Die deutsche Version des ZBI befindet sich im Anhang.

3.4 Laboruntersuchungen

Zur routinemäßigen Laboruntersuchung im Rahmen der Erstvorstellung wurden bei jedem Patienten Blutwerte, sowie ein Urin auf Ethylglucuronid bestimmt. Zu den bestimmten Blutwerten gehören Leberwerte (GOT, GPT, gGT, AP, Gesamt-Bilirubin), Albumin, Entzündungsparameter, Nierenwerte (Kreatinin, Harnstoff), Gerinnungsparameter (Thrombozyten, Quick, INR), Elektrolyte (Natrium, Kalium) und ein Hämoglobinwert. Es erfolgte keine zusätzliche Blutentnahme für den Patienten im Rahmen der Studie.

3.5 Statistik

Alle Daten wurden mithilfe des Statistikprogramms IBM SPSS Statistics Version 23 analysiert und ausgewertet. Daten der deskriptiven Statistik werden angegeben in absoluten Häufigkeiten und in Prozenten für kategoriale Variablen, sowie in Mittelwerten und Standardabweichungen für stetige Variablen. Kategoriale Variablen wurden hinsichtlich ihrer Unterschiede für zwei oder mehr Patientengruppen mithilfe des Chi-Quadrat-Tests analysiert. Stetige Variablen wurden in Bezug auf Lageunterschiede mittels nichtparametrischer Tests (Mann-Whitney-U-Test, Kruskal-Wallis-Test), bzw. falls möglich mittels parametrischer Tests (ungepaarter t-Test, ANOVA) untersucht. Dazu wurden die stetigen Variablen auf Normalverteilung geprüft (Kolmogorov Smirnov Test, Shapiro-Wilk Test). Bei der abhängigen Variable ,CLDQ

Gesamtscore' kann demnach von einer Normalverteilung ausgegangen werden. Ebenso wurden die Varianzen überprüft. Bei fehlendem Hinweis auf Verletzung der Normalverteilung und gleichen Varianzen wurden parametrische Tests verwendet. Zusammenhänge zwischen zwei stetigen Variablen wurden mittels Pearson- bzw. Spearman-Korrelation berechnet. Die Messwiederholungen nach 3,6 und 12 Monaten wurden mittels Wilcoxon- Vorzeichen-Rangtest (Vergleich von 2 Zeitpunkten) und Friedman-Test (Vergleich von >2 Zeitpunkten), bzw. gepaartem t-Test (Vergleich von 2 Zeitpunkten) und ANOVA mit Messwiederholungen (Vergleich von >2 Zeitpunkten) analysiert. Die lineare Regression wurde genutzt, um einen möglichen Einfluss der bereits stattgefundenen Dekompensationsereignisse auf die Lebensqualität der Patienten festzustellen. Die komplette Datenanalyse ist explorativ, deshalb wurden keine Anpassungen des Signifikanzniveaus für multiples Testen vorgenommen. Für alle Tests wurde ein Signifikanzniveau von 0.05 verwendet, um statistisch relevante Abweichungen von der Nullhypothese herauszustellen. Dennoch sollten aufgrund der großen Anzahl von Tests die p-Werte stets mit Vorsicht beurteilt werden.

4. Ergebnisse

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Arbeit dargestellt. Zunächst erfolgt eine Beschreibung der Studienkohorte. Anschließend wird die Auswertung der Fragebögen aufgeführt.

4.1 Patientencharakteristik

Tabelle 3 - Patientencharakteristik N (%) für kategoriale und Mittelwert $\pm$ SD für stetige Variablen

Gesamt	89 (100 %)
Geschlecht	
Männlich	59 (66,3 %)
Weiblich	30 (33,7 %)
Alter in Jahren	60,03 $\pm$ 11,50
Genese	
Ethyltoxisch	41 (46,1 %)
Floride	6 (14,6 %)
Abstinente	35 (85,4 %)
Nicht-Ethyltoxisch	48 (53,9 %)
HBV	4 (8,3 %)
HCV	11 (22,9 %)
NASH	30 (62,5 %)
AIH	2 (4,2 %)
Sonstige	1 (2,1 %)
Child-Pugh-Klassifikation	
Child A	51 (57,3 %)
Child B	29 (32,6 %)
Child C	9 (10,1 %)
Child B/C	38 (42,7 %)
MELD N=87*	12,52 $\pm$ 4,95
Dekompensationen in der Anamnese	
Keine	30 (33,7 %)
Eine oder mehrere	59 (66,3 %)
Hydropie	52 (58,4 %)
Spontan Bakterielle Peritonitis	7 (7,9 %)
Hepatische Enzephalopathie	17 (19,1 %)
Gastrointestinale Blutung	17 (19,1 %)
Hepatorenales Syndrom	8 (9,0 %)
Angehörige	
Ja	73 (82 %)
Nein	16 (18 %)
Schulbildung	
Kein Abschluss	5 (5,6 %)
Hauptschulabschluss	41 (46,1 %)
Realschulabschluss	30 (33,7 %)
Hochschulreife	13 (14,6 %)
Berufsausbildung	
Kein Beruf	12 (13,5 %)
Berufsausbildung	70 (78,6 %)
Hochschulstudium	7 (7,9 %)

HBV= Hepatitis B Virus, HCV= Hepatitis C Virus, NASH= nicht-alkoholische Steatohepatitis, AIH= Autoimmunhepatitis

MELD= Model for Endstage Liver Disease.

* bei 2 Patienten konnte der MELD aufgrund einer Antikoagulation nicht berechnet werden

** Mehrfachnennungen möglich

Von den 89 Patienten, deren Daten ausgewertet wurden, sind 59 (66,3%) männlich und 30 (33,7%) weiblich. Das mittlere Alter der Patienten liegt bei 60 Jahren. Die Ätiologie der Leberzirrhose lässt sich einteilen in eine ethyltoxische (46,1%) sowie eine nicht-ethyltoxische Genese (53,9%). Von den Patienten, die aufgrund des

Alkoholkonsums eine Leberzirrhose entwickelt haben, lässt sich zum Zeitpunkt der Erstvorstellung bei sechs Patienten (14,6%) anamnestisch ein florider Alkoholabusus erheben. Florider Alkoholabusus wird definiert als fortgeführter Alkoholkonsum bei ethyltoxischer Genese der Leberzirrhose. Weiterhin können die Patienten ohne relevante Mengen Alkohol in der Anamnese hinsichtlich der Ätiologie der Leberzirrhose anderen Ursachen zugeordnet werden. Dabei haben über die Hälfte dieser Patienten (62,5%) eine Leberzirrhose aufgrund einer nicht alkoholischen Steatohepatitis (NASH) entwickelt. Etwas mehr als ein Fünftel der nicht-ethyltoxischen Leberzirrhosen lässt sich auf eine Hepatitis C Infektion zurückführen (22,9%). Die restlichen Ursachen finden sich in einer Infektion mit Hepatitis B Viren, einer autoimmunen Genese, sowie einem Fall, welcher unter die Kategorie Sonstige fällt. In dem hier beschriebenen Kollektiv wird der Schweregrad der Leberzirrhose mittels der Child-Pugh-Klassifikation und dem MELD Score eingeteilt. 51 (57,3%) Patienten werden der Kategorie Child A, 29 (32,6%) Patienten der Kategorie Child B und 9 (10,1%) Patienten der Kategorie Child C zugeteilt. Für einige Analysen wurden im Folgenden die Kategorien B und C (42,7%) zusammengefasst und als ‚schwere Leberzirrhose‘ definiert. Der MELD Score konnte lediglich bei 87 von 89 Patienten errechnet werden, da aufgrund einer Antikoagulation bei zwei Patienten der INR Wert nicht mit einbezogen werden konnte. Der Mittelwert des MELD beträgt 13 mit einer Standardabweichung von 5. In den folgenden Tabellen wurde ein MELD Score von 20 als Cut-off-Wert genutzt, um eine gute Leberfunktion mit einem MELD Score von ≤ 20 zu definieren und einen Score von 21-40 als schlechte Leberfunktion zu bezeichnen. Zudem wurden zum Zeitpunkt der Erstvorstellung die bereits aufgetretenen Dekompensationsereignisse im Rahmen der Leberzirrhose erfragt. In diesem Zusammenhang nannten 2/3 der Patienten (66,3%) mindestens eine der in Tabelle 3 aufgeführten Komplikationen. Bereits mehr als die Hälfte der Patienten erlitt eine hydropische Dekompensation in Form von Aszites (58,4%). An zweiter Stelle stehen die hepatische Enzephalopathie sowie die gastrointestinale Blutung mit je 19,1%. Weitere Komplikationen sind die spontan bakterielle Peritonitis und das akute Nierenversagen mit einer Dialyse als letzte Maßnahme. 73 der 89 Patienten (82%) kamen mit einem nahestehenden Angehörigen zum Erstgespräch oder gaben an, einen nahestehenden Angehörigen zu haben. Die anderen 16 Patienten (18%) gaben an, keine nahestehende Person in ihrem sozialen Umfeld zu haben. Sie wurden dennoch zu ihrer eigenen Lebensqualität im Verlauf befragt, um mögliche Gruppenunterschiede

zwischen dem Vorhandensein eines Angehörigen in Bezug auf die Lebensqualität des Patienten feststellen zu können. Außerdem wurden alle Patienten zu ihrer Schulbildung befragt und knapp die Hälfte der Patienten gab einen Hauptschulabschluss (46,1%), ein Drittel einen Realschulabschluss (33,7%) und die übrigen (14,6%) die Hochschulreife als jeweils höchsten Schulabschluss an. Lediglich 5 Patienten (5,6%) haben die Schule vorzeitig ohne Abschluss verlassen. In Bezug auf den Beruf haben 70 Patienten (78,6%) angegeben eine Berufsausbildung absolviert zu haben und 7 Patienten (7,9%) haben ein abgeschlossenes Hochschulstudium. 12 Patienten (13,5%) haben nach der schulischen Ausbildung keinen Beruf erlernt.

Die Patienten wurden im Verlauf eines Jahres zu insgesamt vier Zeitpunkten zu deren Lebensqualität mit Hilfe des CLDQ-D Fragebogens befragt. Die erste Befragung fand im Rahmen der Erstvorstellung statt. Für die weiteren Befragungen wurden entweder erneute ambulante Vorstellungstermine genutzt oder die Fragebögen wurden den Patienten zusammen mit einem frankierten Rückumschlag zugeschickt und gegebenenfalls telefonisch besprochen. Zudem sollte erneut die Frage über aufgetretene Dekompensationsereignisse seit der letzten Befragung beantwortet werden. Die Anzahl der weiterhin teilnehmenden Patienten sowie die Anzahl der Dekompensationsereignisse im Verlauf werden in Tabelle 4 ersichtlich.

Tabelle 4 - Patientencharakteristik im Verlauf von 12 Monaten

	Tag 1	Tag 90	Tag 180	Tag 360
Gesamt (N)	89 (100%)	66 (100%)	51 (100%)	36 (100%)
Geschlecht (N)				
Männlich	59 (66,3%)	45 (68,2%)	35 (68,6%)	25 (69,4%)
Weiblich	30 (33,7%)	21 (31,8%)	16 (31,4%)	11 (30,6%)
Dekompensationen (N)				
Keine	30 (33,7%)	54 (81,8%)	43 (84,3%)	30 (83,3%)
Eine oder mehrere	59 (66,3%)	12 (18,2%)	8 (15,7%)	6 (16,7%)

Nach 90 Tagen antworteten noch 66 von 89 Patienten (74%), nach 180 Tagen 51 von 89 Patienten (57%) und nach 360 Tagen 36 von 89 Patienten (40%). Im Schnitt antworteten demnach nach jeder erneuten Befragung 73,6% der Patienten. Gründe für Patientenverluste über die Zeit waren das vorzeitige Ausscheiden aus der Studie durch fehlende Rückmeldungen (N=31), das Versterben des Patienten (N=9), die Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms (N=6), die Lebertransplantation (N=4), sowie die Diagnose eines anderen Tumorleidens (N=3). Zur Veranschaulichung sind die Daten in der Abbildung 1 mittels eines Flussdiagramms zusammengefasst.

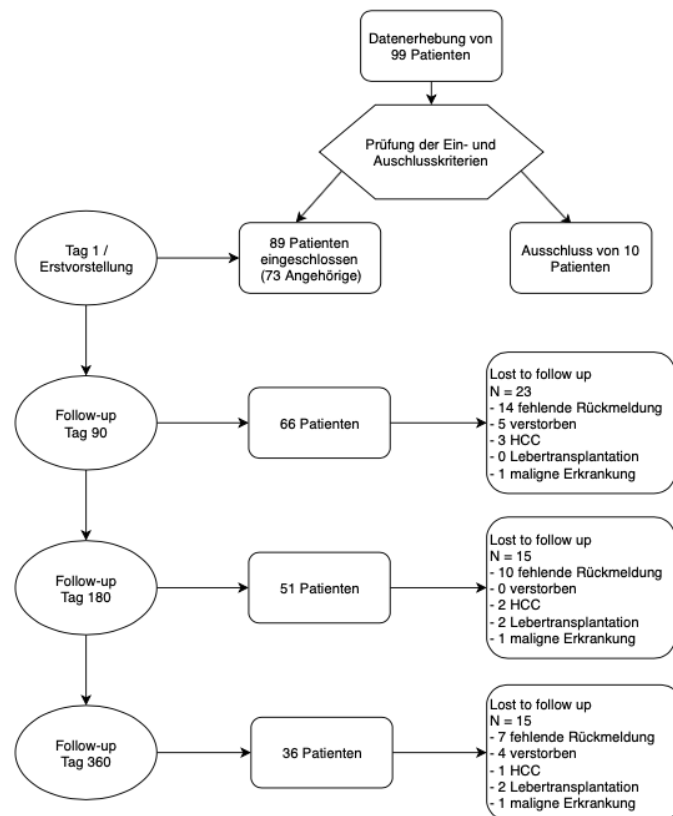


Abbildung 1 - Flussdiagramm Follow-up

4.2 Angehörigencharakteristik

Tabelle 5 - Angehörigencharakteristik N (%) für kategoriale und Mittelwert $\pm$ SD für stetige Variablen

Gesamt	73 (100 %)
Geschlecht	
Männlich	29 (39,7 %)
Weiblich	44 (60,3 %)
Alter	56,86 $\pm$ 13,46
Beziehungen	
Ehepartner/ Lebensgefährte	50 (68,5 %)
Kind	10 (13,7 %)
Eltern	4 (5,5 %)
Geschwister	3 (4,1 %)
Freunde	6 (8,2 %)
Zusammenleben	
Ja	55 (75,3 %)
Nein	18 (24,7 %)
Regelmäßiger Besuch	14 (77,8 %)
Unregelmäßiger Besuch	4 (22,2 %)
Schulbildung	
Kein Abschluss	1 (1,4 %)
Hauptschulabschluss	24 (32,8 %)
Realschulabschluss	28 (38,4 %)
Hochschulreife	20 (27,4 %)
Berufsausbildung	
Kein Beruf	7 (9,6 %)
Berufsausbildung	59 (80,8 %)
Hochschulstudium	7 (9,6 %)

Die Charakteristik der Angehörigen ist in Tabelle 5 zusammenfassend dargestellt. In dieser Kohorte befinden sich über die Hälfte weibliche Angehörige (60,3%) und ebenso über die Hälfte sind Ehepartner oder Lebensgefährten der Patienten (68,5%). Des Weiteren wurden Kinder, Eltern, Geschwister und Freunde als nahestehende Angehörige angegeben. Das mittlere Alter der Angehörigen beträgt 56,9 Jahre. Von den Patienten, die einen Angehörigen angegeben haben, leben dreiviertel mit ihrem Angehörigen zusammen (75,3%), etwa ein Fünftel besucht sich regelmäßig, nur 5,5% der Patienten haben unregelmäßigen Kontakt zu ihren Angehörigen. Wie auch bei den Patienten wurden die Daten über die Schulbildung und den beruflichen Werdegang der Angehörigen erhoben. Die Daten hierzu sind der Tabelle 5 zu entnehmen. Wie oben bereits erwähnt, gaben nur 73 der 89 Patienten (82%) einen nahestehenden Angehörigen an. 16 Patienten kamen zum einen ohne Begleitung zum Erstgespräch und wollten oder konnten zum anderen keinen nahestehenden Angehörigen angeben. Ob sich das Vorhandensein eines Angehörigen auf die Patientencharakteristik zum Zeitpunkt der Erstvorstellung auswirkt wurde mittels Chi-Quadrat Tests analysiert und ist der nachstehenden Tabelle 6 zu entnehmen.

Tabelle 6 - Das Vorhandensein eines Angehörigen und die Auswirkungen auf die Patienten

	Angehöriger vorhanden	Patient ist alleine	Chi- Quadrat	df	p-Wert
Gesamt (N)	73	16			
Geschlecht			2,317	1	0.128
Männlich	51	8			
Weiblich	22	8			
Genese			0.814	1	0.367
Nicht-Ethyltoxisch	41	7			
Ethyltoxisch	32	9			
Fortgeführter Alkoholkonsum			4.474	1	0.034
Floride	3	3			
Abstinient	70	13			
MELD			0.304	1	0.581
< 12	39	10			
> 12	32	6			
Child Klassifikation			0.009	1	0.925
Child A	42	9			
Child B/C	31	7			
Dekompensationen			0.126	1	0.723
Keine	24	6			
Eine oder mehrere	49	10			

Insgesamt ließ sich kein statistisch relevanter Unterschied zwischen dem Vorhandensein eines Angehörigen und dem Geschlecht des Patienten, der Genese der Leberzirrhose, der Leberfunktion gemessen am MELD-Score sowie mittels Child-Klassifikation und den Dekompensationshäufigkeiten feststellen. Für die Child-Klassifikation wurden hier, wie oben bereits erwähnt, zwei Gruppen gebildet. Zum einen die kompensierten Patienten in Stadium A und zum anderen die Patienten mit bereits dekompenzierter Leberzirrhose im Stadium B und C. Ein statistisch relevanter Unterschied ergab sich jedoch in Bezug auf den fortgeführten (floriden) Alkoholkonsum. Dieser tritt bei Patienten ohne nahestehende Angehörige relevanter häufiger auf als bei Patienten mit Angehörigen ($p = 0.034$). Die Stärke dieses Effektes ist als schwach zu beurteilen ($\Phi = -0.224$).

4.3 Auswertung der Fragebögen

4.3.1 Die Lebensqualität der Patienten

Die Lebensqualität wurde mithilfe des krankheitsspezifischen Instruments CLDQ-D erfasst. Wie bereits in Kapitel 3.3.2 erläutert, umfasst dieses Instrument die Subdomänen abdominelle Symptome, Müdigkeit, systemische Symptome, Aktivität, emotionale Funktion und Sorgen. In der folgenden Abbildung sind zunächst die Mittelwerte mit Fehlerbalken $\pm$ einer Standardabweichung der Subdomänen aufgeführt.

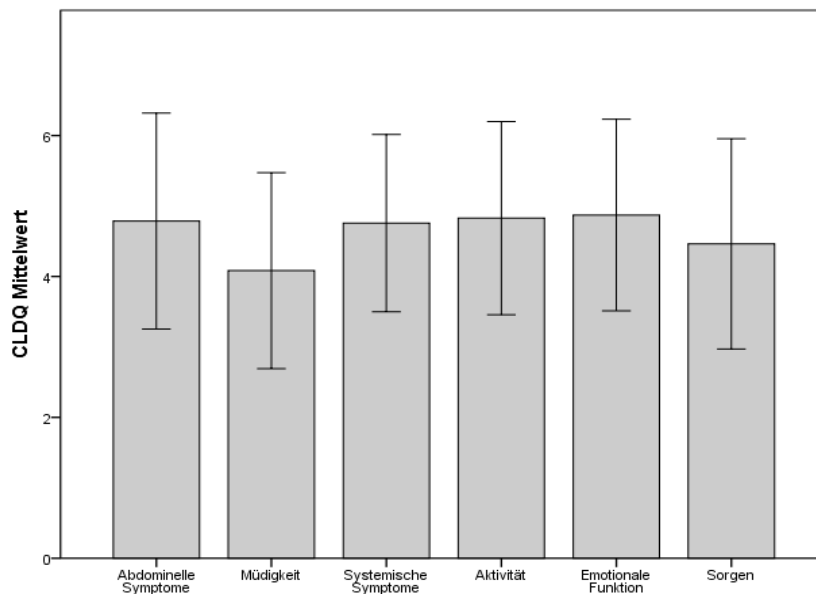


Abbildung 2 - Subdomänen CLDQ-D

Zur Identifizierung von Einflussfaktoren auf die Lebensqualität der Patienten wurden zunächst die Mittelwerte verschiedener Gruppen verglichen. Aufgrund der zuvor getesteten Normalverteilung des CLDQ-D wurden parametrische Tests zur Ermittlung von Unterschieden angewandt. Der t-Test für unabhängige Stichproben wurde bei dem Vergleich der Mittelwerte des gesamten CLDQ-D Scores von zwei Gruppen verwendet, die einfaktorielle Varianzanalyse wurde bei dem Vergleich von mehr als zwei Gruppen genutzt. Vor der Durchführung der einfaktoriellen Varianzanalyse wurde der Test auf Varianzhomogenität (Levene-Test) durchgeführt. Insgesamt konnte zum Zeitpunkt der Erstvorstellung kein relevanter Unterschied zwischen den in Tabelle 7 dargestellten Variablen in Bezug auf die Lebensqualität der Patienten festgestellt werden. Die Genese der Leberzirrhose wurde zum einen einzeln betrachtet, zum anderen in die zwei Gruppen ‚ethyltoxische Genese‘ und ‚nicht-ethyltoxische Genese‘ eingeteilt. Bei Betrachtung der Mittelwerte der Gruppen von Patienten mit und ohne Angehörige zeigt sich im Mittel zwar ein Unterschied, jedoch ohne statistische Relevanz.

Tabelle 7 - Die Lebensqualität der Patienten zum Zeitpunkt der Erstvorstellung

	CLDQ-D Gesamtscore	p-Wert
Gesamt	4,63 ± 1,1	
Geschlecht		p = 0.573
Männlich	4,68 ± 1,1	
Weiblich	4,54 ± 1,1	
Genese		p = 0.214
Ethyltoxisch	4,75 ± 1,0	
Fortgeführter Alkoholkonsum		p = 0.779
Florde	4,51 ± 1,4	
Abstinenz	4,64 ± 1,1	
Nicht-Ethyltoxisch	4,53 ± 1,2	p = 0.364 *
HBV	4,87 ± 0,8	
HCV	4,77 ± 0,9	
NASH	4,48 ± 1,3	
AIH	2,85 ± 1,5	
Sonstige	5,5 ± 0	
Child-Pugh-Score		p = 0.836
Child A	4,65 ± 1,2	
Child B/C	4,60 ± 1,1	
Leberfunktion		p = 0.452
MELD < 12	4,71 ± 1,2	
MELD > 12	4,53 ± 1,0	
Dekompensationen		p = 0.670
Eine oder mehrere	4,60 ± 1,1	
Keine	4,70 ± 1,2	
Angehörige		p = 0.581
Ja	4,60 ± 1,1	
Nein	4,77 ± 1,1	
Schulbildung		p = 0.847
Kein Abschluss	4,51 ± 1,0	
Hauptschulabschluss	4,53 ± 1,2	
Realschulabschluss	4,76 ± 1,1	
Hochschulreife	4,69 ± 1,2	

CLDQ-D= Chronic Liver Disease Questionnaire – Deutsche Version, HBV= Hepatitis B Virus, HCV= Hepatitis C Virus, NASH= nicht-alkoholische Steatohepatitis, AIH= Autoimmunhepatitis, MELD= Model for Endstage Liver Disease,

* Vergleich ethyltoxische Genese vs. nicht-ethyltoxische Genese

Hinsichtlich der Frage, ob Patienten mit einer höheren Child Kategorie einen schlechteren CLDQ-D Gesamtscore haben, ergibt sich auch in der Korrelation nach Spearman kein statistisch relevanter Zusammenhang (N = 89, r = -0.041, p = 0.706). Zum Zeitpunkt der Erstvorstellung trat bei jeweils 26,4% gar keine oder nur eine Dekompensation auf, bei 13,6% zwei Dekompensationen, bei 11,8% drei Dekompensationen und bei 2,7% vier bzw. fünf Dekompensationen. Mittels linearer Regression wurde festgestellt, dass die Anzahl der bereits aufgetretenen Dekompensationsereignisse keinen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten hat (F (1,87) = 2,078, p = 0.153).

4.3.2 Die Lebensqualität der Patienten im Verlauf von 12 Monaten

In der nachstehenden Tabelle sind die Mittelwerte des CLDQ-D Fragebogens in unterschiedlichen Kategorien zu den vier Befragungszeitpunkten aufgeführt.

Tabelle 8 - Die Lebensqualität der Patienten im Verlauf von 12 Monaten

	Gesamt-CLDQ Tag 1 (N=89)	Gesamt-CLDQ Tag 90 (N=66)	Gesamt-CLDQ Tag 180 (N=51)	Gesamt-CLDQ Tag 360 (N=36)
Gesamt	4,63 ± 1,1	4,79 ± 1,1	4,71 ± 1,2	4,97 ± 1,3
Geschlecht				
Männlich	4,68 ± 1,1	4,78 ± 1,1	4,89 ± 1,3	5,17 ± 1,3
Weiblich	4,54 ± 1,1	4,80 ± 1,1	4,33 ± 1,0	4,50 ± 1,0
Genese				
Ethyltoxisch	4,75 ± 1,0	4,88 ± 1,1	4,99 ± 1,3	5,48 ± 1,2
Floride	4,51 ± 1,4	4,45 ± 1,3	3,72 ± 1,1	5,90 ± 1,5
Abstinient	4,64 ± 1,1	4,82 ± 1,1	4,80 ± 1,2	4,91 ± 1,2
Nicht-Ethyltoxisch	4,53 ± 1,2	4,72 ± 1,1	4,54 ± 1,2	4,67 ± 1,2
HBV	4,87 ± 0,8	4,42 ± 1,1	5,69 ± 0	5,41 ± 0
HCV	4,77 ± 0,9	5,01 ± 0,8	4,10 ± 1,0	4,36 ± 1,1
NASH	4,48 ± 1,3	4,68 ± 1,2	4,64 ± 1,2	4,75 ± 1,2
AIH	2,85 ± 1,5	2,52 ± 0	2,62 ± 0	2,97 ± 0
Sonstige	5,5 ± 0	5,66 ± 0	5,59 ± 0	5,72 ± 0
Child-Pugh-Score				
Child A	4,65 ± 1,2	4,81 ± 1,2	4,77 ± 1,2	4,92 ± 1,2
Child B	4,67 ± 1,1	4,84 ± 1,0	4,77 ± 1,3	5,14 ± 1,6
Child C	4,38 ± 0,8	4,30 ± 0,7	3,85 ± 1,1	---
Child B/C	4,60 ± 1,1	4,75 ± 0,9	4,57 ± 1,3	5,14 ± 1,6
Leberfunktion				
MELD < 12	4,71 ± 1,2	4,69 ± 1,2	4,69 ± 1,3	4,87 ± 1,4
MELD > 12	4,53 ± 1,0	4,93 ± 0,9	4,71 ± 1,1	5,29 ± 0,6
Dekompensationen				
Eine oder mehrere	4,60 ± 1,1	4,62 ± 0,8	4,64 ± 1,3	5,22 ± 1,5
Keine	4,70 ± 1,2	4,83 ± 1,2	4,84 ± 1,1	4,68 ± 0,9
Angehörige				
Ja	4,60 ± 1,1	4,78 ± 1,1	4,86 ± 1,2	5,22 ± 1,2
Nein	4,77 ± 1,1	4,81 ± 1,2	4,02 ± 1,0	4,07 ± 1,1

CLDQ-D= Chronic Liver Disease Questionnaire – Deutsche Version, HBV= Hepatitis B Virus, HCV= Hepatitis C Virus, NASH= nicht-alkoholische Steatohepatitis, AIH= Autoimmunhepatitis, MELD= Model for Endstage Liver Disease,

Für die Analyse der Mittelwerte des CLDQ-D Fragebogens in Bezug auf den Gesamtpunktwert über einen Verlauf von 360 Tagen wurde als statistische Methode die einfaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholungen angewandt. Da eine Verletzung der Voraussetzung der Sphärizität vorlag, wurde eine Greenhouse–Geisser Korrektur der Freiheitsgrade vorgenommen. Diese gab für die 36 Patienten, die nach 360 Tagen noch geantwortet hatten, keinen statistisch relevanten Unterschied zwischen den verschiedenen Bedingungen ($F(2.0, 70.3) = 0.745$, $p = 0.479$). In der grafischen Darstellung der CLDQ-D Mittelwerte zu den vier verschiedenen Messzeitpunkten erkennt man, dass die Mittelwerte für die Lebensqualität sogar zunehmen.

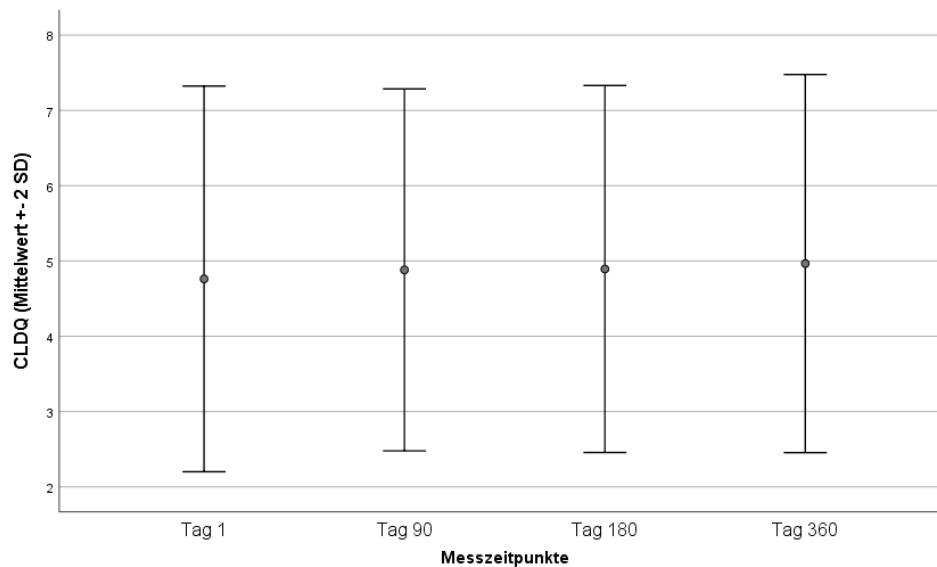


Abbildung 3 - Die Lebensqualität der Patienten im Verlauf von 12 Monaten

Nach der erneuten Befragung nach einem Jahr (Tag 360) der Patienten, die einen Angehörigen angegeben haben ($n=28$) und der Patienten, die keinen nahestehenden Angehörigen nannten ($n=8$), sieht man jedoch einen deutlichen Unterschied der Mittelwerte in Bezug auf die Lebensqualität mit einer statistischen Relevanz mittels t-Test für unabhängige Stichproben ($p = 0.019$). Die Effektstärke nach Cohen beträgt hier $d = 1.17$, womit von einem starken Effekt ausgegangen werden kann. Zur Beantwortung der Fragestellung, ob die Lebensqualität der Patienten mit der Anzahl der im Verlauf auftretenden Dekompensationen zusammenhängt, wurde für den jeweiligen Messzeitpunkt die Korrelation nach Pearson berechnet. Für Tag 1 ergibt sich eine schwache negative Korrelation ohne statistische Signifikanz ($r = -0.153$, $p = 0.153$, $N = 89$). Ebenso an Tag 90 ($r = -0.113$, $p = 0.364$, $N = 66$). Für Tag 180 eine geringe bis mittlere negative Korrelation ($r = -0.205$, $p = 0.149$, $N = 52$). Für Tag 360 zeigt sich eine mittlere bis starke negative Korrelation auf statistisch relevantem Niveau ($r = -0.358$, $p = 0.032$, $N = 36$). Für Tag 360 konnte mittels einfacher linearer Regression gezeigt werden, dass die Anzahl der Dekompensationsereignisse einen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten hat ($F(1,34) = 5.00$, $p = 0.032$). Knapp 13 % der Streuung der Lebensqualität wird durch die Anzahl der Dekompensationen erklärt. Aus der Berechnung der Effektstärke nach Cohen ergibt sich ein Wert von $d = 0.38$, was einem starken Effekt entspricht. Die Änderung der Lebensqualität zwischen der Erstvorstellung und den drei jeweiligen weiteren Erhebungszeitpunkten in Bezug auf die zwischenzeitlich aufgetretenen Dekompensationsereignisse wurde ebenfalls

analysiert. Hierfür wurden die Differenzen des CLDQ-D Gesamtscores zwischen den jeweiligen Zeitpunkten gebildet. Die ermittelten Werte von Tag 1 wurden jeweils von denen von Tag 90, Tag 180 und Tag 360 abgezogen. Ein positiver Wert bedeutet demnach eine Verbesserung der Lebensqualität des Patienten, ein negativer Wert wiederum eine Verschlechterung. Es wurde erneut eine Korrelationsanalyse durchgeführt. Die Ergebnisse sind nachstehender Tabelle zu entnehmen.

Tabelle 9 - Korrelation CLDQ-D Gesamtscore - Dekompensationen im Verlauf

	N	Korrelations- koeffizient	p-Wert
Tag 90 – Tag 1	66	-0.204	0.100
Tag 180 – Tag 1	51	-0.396	0.004
Tag 360 – Tag 1	36	-0.360	0.031

Nach einem halben und nach einem Jahr zeigt sich eine mittlere bis starke negative Korrelation von statistischer Relevanz. Demnach haben Patienten mit mehreren Dekompensationsereignissen geringere Scores in der Gesamt-Lebensqualität im Verlauf. Exemplarisch erfolgt zur besseren Veranschaulichung die graphische Darstellung der Korrelation nach einem Jahr.

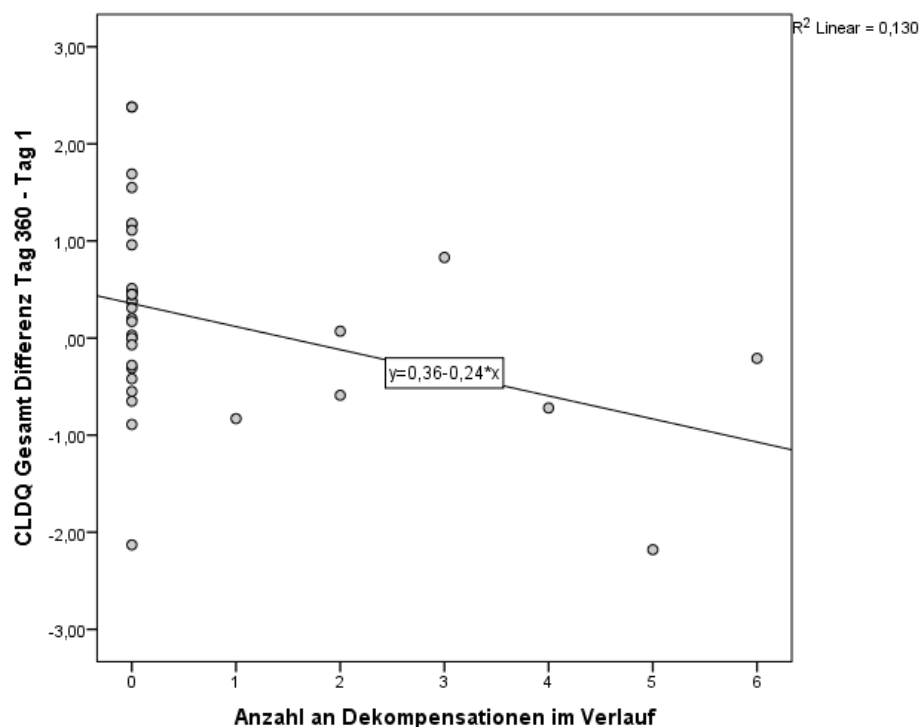


Abbildung 4 - Korrelation nach Pearson: Differenz des CLDQ-D Gesamtscores – Häufigkeit der aufgetretenen Dekompensationsereignisse

4.3.3 Die Lebensqualität der Angehörigen

Die Erfassung der Lebensqualität der Angehörigen fand, wie bereits oben erwähnt, mit Hilfe des Fragebogens WHOQOL-BREF statt. In nachstehender Tabelle sind die Mittelwerte der vier verschiedenen Domänen des Fragebogens in den unterschiedlichen Gruppen aufgeführt.

Tabelle 10 - Die Lebensqualität der Angehörigen zum Zeitpunkt der Erstvorstellung

	Physisch	Psychisch	Sozial	Umwelt
Gesamt	71,4 ± 17,1	68,1 ± 13,8	71,9 ± 16,9	76,0 ± 13,8
Geschlecht (Ang.)				
Männlich	69,7 ± 19,3	70,3 ± 14,2	75,0 ± 13,8	75,1 ± 14,4
Weiblich	72,6 ± 15,6	66,7 ± 13,5	69,9 ± 18,5	76,6 ± 13,5
Schulbildung (Ang.)				
Hauptschulabschluss	66,2 ± 20,8	65,6 ± 15,0	66,7 ± 17,9	72,0 ± 14,0
Realschulabschluss	73,7 ± 14,8	69,3 ± 14,6	72,3 ± 17,1	76,5 ± 15,5
Hochschulreife	73,2 ± 14,0	68,7 ± 11,7	76,9 ± 14,2	80,3 ± 10,1
Genese				
Ethyltoxisch	74,3 ± 16,7	71,0 ± 12,3	71,5 ± 15,6	78,6 ± 10,9
Floride	69,0 ± 11,5	57,0 ± 16,8	70,8 ± 19,1	66,7 ± 18,0
Abstinente	71,8 ± 17,3	68,6 ± 13,8	72,0 ± 17,0	76,7 ± 13,7
Nicht-Ethyltoxisch	69,5 ± 17,3	65,7 ± 15,0	72,4 ± 18,4	74,3 ± 15,8
HBV	87,5 ± 12,6	77,1 ± 3,0	75,0 ± 12,5	90,6 ± 4,4
HCV	74,6 ± 16,1	73,6 ± 10,8	80,5 ± 14,1	78,1 ± 13,1
NASH	66,7 ± 17,1	63,2 ± 14,5	68,8 ± 18,8	71,8 ± 16,3
AIH	64,3 ± 30,3	58,3 ± 35,4	75,0 ± 35,4	65,6 ± 22,1
Sonstige	-	-	-	-
Child-Pugh-Score				
Child A	71,3 ± 17,6	66,1 ± 14,4	72,5 ± 19,0	76,9 ± 14,0
Child B	72,9 ± 15,9	69,3 ± 14,3	72,0 ± 15,0	76,4 ± 14,3
Child C	69,1 ± 20,7	75,7 ± 7,6	68,8 ± 13,1	71,4 ± 12,4
Leberfunktion				
MELD < 12	71,2 ± 18,5	65,7 ± 16,0	69,9 ± 20,0	74,7 ± 13,7
MELD > 12	72,3 ± 15,4	71,0 ± 10,7	74,6 ± 12,5	78,1 ± 14,1
Dekompensationen				
Eine oder mehrere	72,9 ± 17,2	68,3 ± 13,1	70,8 ± 17,7	76,5 ± 14,3
Keine	69,1 ± 16,9	67,6 ± 16,0	74,5 ± 15,8	75,7 ± 13,2

Zur Beantwortung der Fragestellung, ob die sich die Werte der einzelnen Domänenscores nach den Kategorien ethyltoxische Genese (ja vs. nein), florider Alkoholkonsum (ja vs. nein), Child-Pugh-Score (Child A vs. Child B/C), der MELD Score (MELD < 12 vs. MELD > 12) oder aufgetretenen Dekompensationsereignissen (keine vs. ein oder mehrere Dekompensationen) unterscheiden, wurde der Mann-Whitney-U Test verwendet. Hier ergab sich kein relevanter Unterschied zwischen der Lebensqualität in den einzelnen Domänen und den oben genannten Kategorien. Zudem ist auch interessant, ob sich die Mittelwerte der Lebensqualität der einzelnen Domänen von denen der Normalbevölkerung unterscheiden. Hierzu wurden Mittelwerte verwendet, die in einer großen Stichprobe von Angermeyer et al. erhoben wurden (sh. Anhang). Verglichen wurden die Mittelwerte der einzelnen Domänen für die Gesamtheit der Befragten mittels ungepaartem t-Test. Hier ergaben sich keine relevanten Unterschiede.

Tabelle 11 - WHOQOL-BREF Mittelwertvergleiche

Domäne	Normstichprobe* N = 2052	Angehörige N = 73	T	df	p-Wert
Physisch	76,9 ± 17,7	71,4 ± 17,1	-0,15	2123	0.884
Psychisch	74,0 ± 15,7	68,1 ± 13,8	-0,2	2123	0.838
Sozial	71,8 ± 18,5	71,9 ± 16,9	0	2123	0.998
Umwelt	70,4 ± 14,2	76,0 ± 13,8	0,23	2123	0.814

* Daten aus einer Studie von Angermeyer et al. (63)

4.3.4 Die Lebensqualität der Angehörigen im Verlauf von 12 Monaten

Aufgrund des lost to follow-up der Patienten im Verlauf eines Jahres, wurden dementsprechend auch weniger Angehörige befragt. Zum Zeitpunkt der Erstvorstellung wurden 73 Angehörige befragt, nach 90 Tagen 55 (75,3%) Angehörige, nach 180 Tagen 42 (57,5%) Angehörige und nach 360 Tagen 28 (38,4%) Angehörige.

Tabelle 12 - Die Lebensqualität der Angehörigen im Verlauf von 12 Monaten

Domäne	Tag 1 (N = 73)	Tag 90 (N = 55)	Tag 180 (N = 42)	Tag 360 (N = 28)	Chi- Quadrat	df	p-Wert
Physisch	71,5±17,0	68,9±19,7	53,1±9,8	56,4±11,2	45.61	3	< 0.001
Psychisch	68,2±13,8	67,5±16,4	62,3±11,1	61,0±11,9	7.11	3	0.068
Sozial	71,9±16,8	69,8±16,1	66,3±18,4	65,2±21,9	0.768	3	0.857
Umwelt	76,0±13,7	74,2±13,6	73,9±14,4	73,8±14,5	1.076	3	0.783

Betrachtet man die Lebensqualität in den einzelnen Domänen mittels Friedman Test, stellen sich Unterschiede im Verlauf von 12 Monaten heraus. In der Domäne „Physisch“ unterscheiden sich die Mittelwerte der einzelnen Messzeitpunkte relevant voneinander (Chi-Quadrat = 45.607, $p = <0.001$, $n = 28$). In der Domäne „Psychisch“ ergeben sich ebenfalls Unterschiede, jedoch nicht auf statistisch relevantem Niveau (Chi-Quadrat = 7.111, $p = 0.068$, $n = 28$). In den Domänen „Sozial“ und „Umwelt“ ergeben sich kaum Unterschiede im Verlauf. Um zu bestimmen, zwischen welchen Messzeitpunkten in der Domäne „Physisch“ ein relevanter Unterschied vorliegt, wurden Post-hoc-Tests durchgeführt. Gemäß der Dunn-Bonferroni-Methode unterscheiden sich die ersten beiden Untersuchungstage relevant von den letzten beiden Untersuchungstagen. Der Verlauf der Domäne „Physisch“ über die vier verschiedenen Messzeitpunkte ist zur besseren Veranschaulichung in Abbildung 5 graphisch dargestellt.

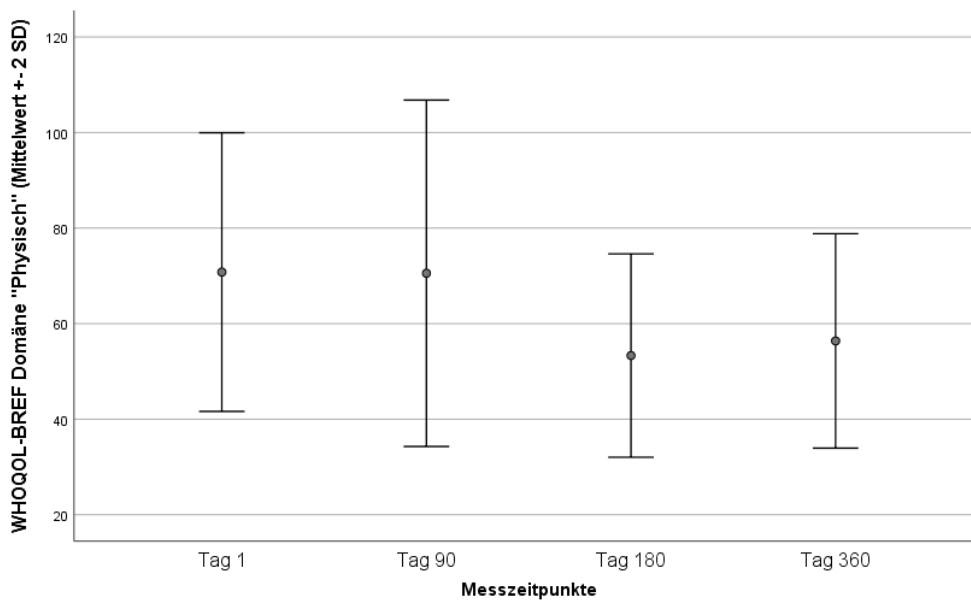


Abbildung 5 - WHOQOL-BREF Domäne „Physisch“ im Verlauf von 12 Monaten

4.3.5 Die Belastung der Angehörigen

Der mittlere Zarit Burden Score aller 73 Angehörigen beträgt zum Zeitpunkt der Erstvorstellung 19,59 ($SD \pm 13,6$). Nach der Einteilung von Zarit et al. berichten 47 von 73 Angehörigen (64,4%) keine bis geringe Belastung. 27,4% sind zumindest gering bis moderat belastet und 8,2% geben eine moderate bis starke Belastung an. Keiner der Angehörigen ist nach der Einteilung von Zarit et al. stark belastet.

Tabelle 13 - Zarit Burden Interview

Einteilung nach Zarit et al. 1980	Anzahl der Angehörigen N (%)
<21 keine bis geringe Belastung	47 (64,4%)
21-40 geringe bis moderate Belastung	20 (27,4%)
41-60 moderate bis starke Belastung	6 (8,2%)
61-88 starke Belastung	0

Graphisch wurden die Kategorien zur besseren Übersicht in Abbildung 6 mittels Balkendiagramm dargestellt.

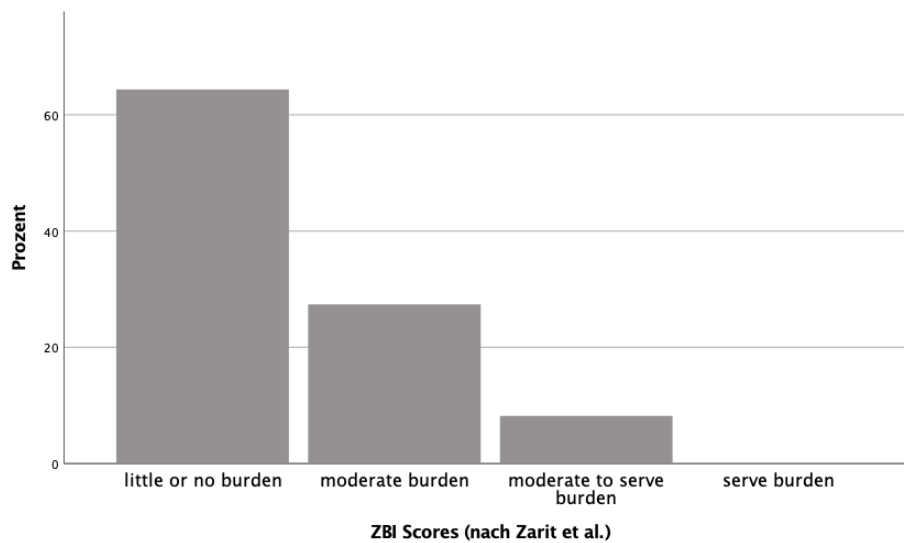


Abbildung 6 - Kategorien des ZBI nach Zarit et al.

Zur Beantwortung der Fragestellung, welche Faktoren zum Zeitpunkt der Erstvorstellung einen Einfluss auf die Belastung der Angehörigen haben, wurden zunächst die Mittelwerte des ZBI von verschiedenen Gruppen miteinander verglichen. Dies ist in Tabelle 14 dargestellt. Aufgrund nicht gegebenen Normalverteilung des ZBI wurden zum Nachweis von Mittelwertsunterschieden nicht-parametrische Tests verwendet. Für den Vergleich der Mittelwerte von lediglich zwei unabhängigen Variablen wurde hier der Mann-Whitney-U Test und für den Vergleich der Mittelwerte mehrerer unabhängiger Variablen der Kruskal-Wallis Test angewandt.

Tabelle 14 - Zarit Burden Interview zum Zeitpunkt der Erstvorstellung

	Mittelwert	p - Wert
Gesamt	19,6 ± 13,6	
Geschlecht		p = 0.722
Männlich	19,9 ± 12,9	
Weiblich	19,4 ± 14,2	
Beziehung		p = 0.736
Ehepartner/LG*	20,6 ± 13,6	
Kind	18,6 ± 14,2	
Eltern	19,0 ± 17,1	
Geschwister	21,3 ± 16,4	
Freund/ Bekannter	12,2 ± 8,3	
Zusammenleben		p = 0.895
Ja	20,1 ± 14,1	
Nein		
Regelmäßiger Besuch	18,4 ± 11,7	
Unregelmäßiger Besuch	17,3 ± 15,7	
Schulbildung		p = 0.584
Hauptschulabschluss	19,0 ± 14	
Realschulabschluss	20,8 ± 14,3	
Hochschulreife	19,4 ± 12,7	
Beruf		p = 0.147
Kein Beruf	16,1 ± 12,7	
Berufsausbildung	21,0 ± 14,1	
Hochschulabschluss	10,9 ± 4,6	
Geschlecht Patient		p = 0.290
Männlich	20,8 ± 14,0	
Weiblich	16,9 ± 12,5	
Genese Patient		p = 0.354
Ethyltoxisch	18,7 ± 14,3	
Floride	42,3 ± 13,0	p = 0.019
Abstinente	18,6 ± 12,8	
Nicht-Ethyltoxisch	20,2 ± 12,9	p = 0.433 **
HBV	17,3 ± 18,8	
HCV	17,7 ± 10,0	
NASH	19,4 ± 12,6	
AIH	33,0 ± 10,0	
Sonstige	51,0 ± 0	
Child-Pugh-Score		p = 0.708
Child A	19,3 ± 13,8	
Child B	20,7 ± 14,1	
Child C	17,2 ± 11,9	
Child B/C	20,0 ± 13,5	
Leberfunktion		p = 0.398
MELD < 12	19,0 ± 14,6	
MELD > 12	20,2 ± 12,2	
Dekompensationen		p = 0.152
Eine oder mehrere	20,9 ± 13,5	
Keine	16,9 ± 13,6	

* LG = Lebensgefährte

** Vergleich ethyltoxische Genese vs. nicht-ethyltoxische Genese

Es stellt sich bei dem Vergleich der Mittelwerte der Belastung der Angehörigen ein relevanter Unterschied heraus, für den Fall, dass der Patient bei ethyltoxischer Genese zum Zeitpunkt der Erstvorstellung regelmäßig Alkohol konsumiert oder abstinente ist ($U = 20.5$, $Z = -2.350$, $p = 0.019$). Bei der Berechnung der Effektstärke nach Cohen ergibt sich $d = -0.28$. Somit kann von einem schwachen bis mittelstarken negativen Effekt auf statistisch relevantem Niveau ausgegangen werden. Weitere Werte z.B. in Bezug auf die Ätiologie oder den Schweregrad der Leberzirrhose zeigen keine relevanten Unterschiede in der Belastung der Angehörigen. In Bezug auf das Vorhandensein

eines Dekompensationsereignisses ergibt sich ebenfalls kein statistisch relevanter Unterschied der Belastung der Angehörigen ($U = 466.0$, $Z = -1.434$, $p = 0.152$). Es wird jedoch deutlich, dass der Score für die Belastung der Angehörigen erhöht ist, wenn die Patienten bereits anamnestisch an einer hepatischen Enzephalopathie (HE) gelitten haben. Der Mittelwert des ZBI beträgt bei stattgehabter HE 29.07 ± 13.31 ($N=15$) und ohne 17.14 ± 12.67 ($N=58$). Mittels Mann-Whitney-U Test wurde berechnet, ob dieser Unterschied relevant ist und es ergibt sich ein relevanter Unterschied der Belastungen der Angehörigen in Abhängigkeit einer anamnestisch aufgetretenen hepatischen Enzephalopathie bei dem Patienten ($U = 219.5$, $Z = -2.945$, $p = 0.003$). Die Berechnung der Effektstärke nach Cohen ergibt hier einen Wert von $d = -0.34$. Somit ist hier von einem mittelstarken negativen Effekt auf statistisch relevantem Niveau auszugehen. In Abbildung 7 ist der Unterschied bei Patienten mit HE in der Anamnese und ohne HE in der Anamnese in Bezug auf die Belastung der Angehörigen graphisch dargestellt. In Bezug auf die anderen Dekompensationen (Aszites, SBP, GI-Blutung und ANV) ergeben sich keine Unterschiede in der Belastung der Angehörigen.

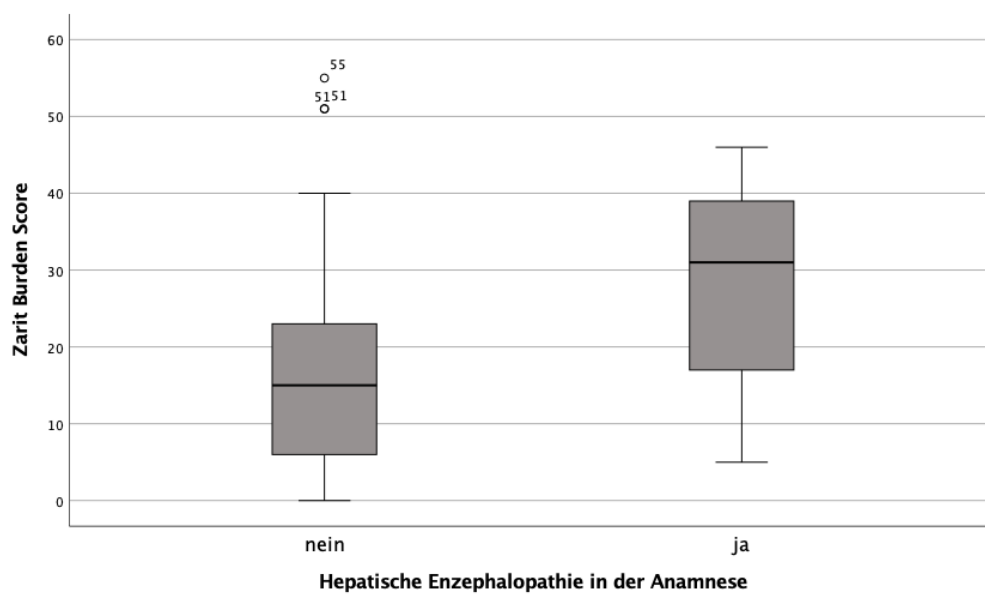


Abbildung 7 - ZBI bei bereits stattgehabter HE und ohne HE in der Anamnese

Betrachtet man nun die Korrelation zwischen der Belastung der Angehörigen (ZBI) und der Anzahl der bereits stattgefundenen Dekompensationsereignisse bei den Patienten zum Zeitpunkt der Erstvorstellung lässt sich hingegen eine schwache bis mittelstarke positive Korrelation ($r = 0.245$) auf statistisch signifikantem Niveau ($p = 0.036$) darstellen. Anhand der Abbildung 8 wird dieser Zusammenhang graphisch dargestellt.

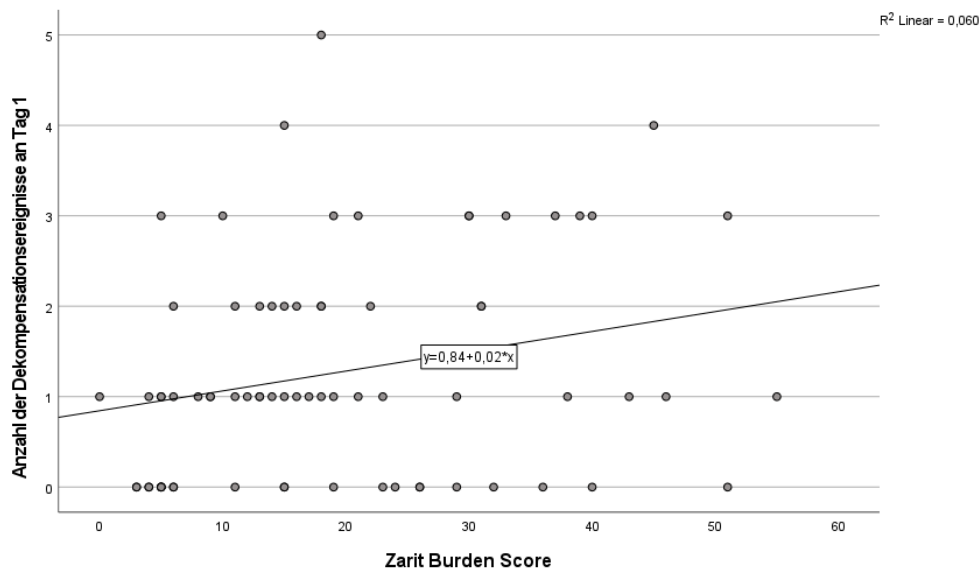


Abbildung 8 - Korrelation nach Pearson: ZBI - Häufigkeit der stattgefundenen Dekompensationsereignisse

Der MELD Score der Patienten zum Zeitpunkt der Erstvorstellung korreliert ebenfalls nur schwach und nicht statistisch relevant mit der Belastung der Angehörigen ($r = 0.012$, $p = 0.921$).

4.3.6 Die Belastung der Angehörigen im Verlauf von 12 Monaten

Die Belastung der Angehörigen wurde im Verlauf zu drei weiteren Zeitpunkten erneut erhoben. Der Fragebogen *Zarit Burden Interview* wurde den Angehörigen ebenfalls mit einem frankierten Rückumschlag entweder nach Hause geschickt oder sie wurden im Rahmen einer ambulanten Vorstellung des Patienten darum gebeten ihn erneut auszufüllen. Die weiteren Befragungen fanden drei, sechs und zwölf Monate nach der ersten Vorstellung in der Leber- und Zirrhoseambulanz statt. Aufgrund von drop-outs unterschiedlicher Ursache nahmen an der ersten Folgebefragung nach drei Monaten noch 55 (75,3%), nach sechs Monaten 42 (57,5%) und nach einem Jahr 28 (39,7%) Angehörige teil. Die ZBI Scores zu den jeweiligen Messzeitpunkten sind graphisch in Abbildung 9 dargestellt.

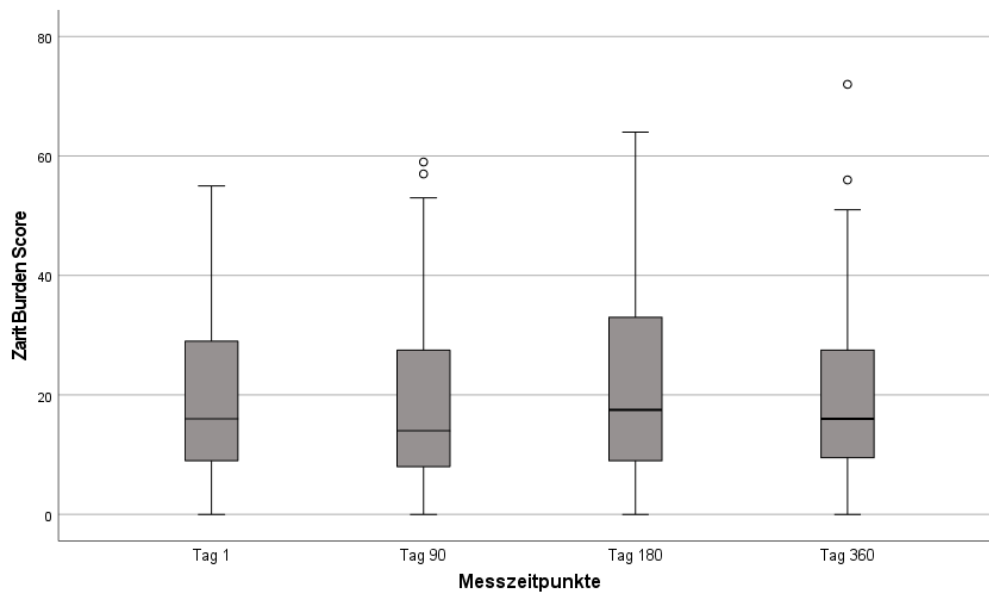


Abbildung 9 - Zarit Burden Interview im Verlauf von 12 Monaten

Die Belastung der Angehörigen gemessen am ZBI unterscheidet sich zu den vier verschiedenen Messzeitpunkten nicht statistisch relevant voneinander. Hier erfolgte, wie bei der Analyse der Lebensqualität der Angehörigen, die Auswertung mittels Friedman-Test (Chi-Quadrat = 5.425, $p = 0.143$, $n = 28$). Der nachstehenden Tabelle sind die Mittelwerte zu den jeweiligen Messzeitpunkten zu entnehmen.

Tabelle 15 - Zarit Burden Interview im Verlauf von 12 Monaten

	Tag 1 N=73	Tag 90 N=55	Tag 180 N=42	Tag 360 N=28
Gesamt	19,6 ± 13,6	19,4 ± 15,4	21,9 ± 17,0	20,0 ± 17,1
Geschlecht				
Männlich	19,9 ± 12,9	19,6 ± 15,4	23,5 ± 15,2	17,6 ± 9,7
Weiblich	19,4 ± 14,2	19,4 ± 15,4	20,2 ± 18,0	22,0 ± 19,2
Dekompensationen				
Eine oder mehrere	20,9 ± 13,5	21,0 ± 13,5	24,8 ± 16,1	20,9 ± 16,8
Keine	16,9 ± 13,6	16,1 ± 15,1	16,3 ± 17,9	18,9 ± 18,0

Analysiert man mittels Mann-Whitney-U Test, ob sich die Mittelwerte des ZBI zwischen den Patientengruppen mit Dekompensationen und ohne Dekompensationen in der Anamnese zu den drei weiteren Befragungszeitpunkten unterscheiden, so ergeben sich ebenfalls keine statistisch relevanten Unterschiede. Zur Beurteilung des Zusammenhangs der Änderung der Belastung im Verlauf mit dem Auftreten von Dekompensationseignissen wurden erneut jeweils die Differenzen zwischen der ersten Erhebung des ZBI und den jeweils weiteren Erhebungen nach 3, 6 und 12 Monaten gebildet. Ein negativer Wert bedeutet demnach eine Zunahme der Belastung und ein positiver Wert eine Abnahme der Belastung der Angehörigen. Anschließend

wurde mittels Korrelation überprüft, ob es einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Dekompensationsereignissen im Verlauf und der Belastung der Angehörigen gibt. Die Ergebnisse sind nachstehender Tabelle zu entnehmen.

Tabelle 16 - Korrelation ZBI - Dekompensationen im Verlauf

	N	Korrelations- koeffizient	p-Wert
Tag 1 – Tag 90	55	-0.231	0.090
Tag 1 – Tag 180	42	-0.168	0.288
Tag 1 – Tag 360	28	-0.047	0.814

Hier konnte zu allen Zeitpunkten lediglich eine schwache bis mittelstarke Korrelation ohne statistische Relevanz gezeigt werden.

4.3.7 Der Zusammenhang zwischen der Lebensqualität der Patienten und der Belastung der Angehörigen

Betrachtet man nun die Korrelation zwischen der Gesamt-Lebensqualität der Patienten (CLDQ-D Gesamtscore) und der Belastung der Angehörigen (ZBI) zum Zeitpunkt der Erstvorstellung, stellt man einen schwach bis mittelstarken negativen Zusammenhang mit statistischer Relevanz fest ($r = -0.241$, $p = 0.040$).

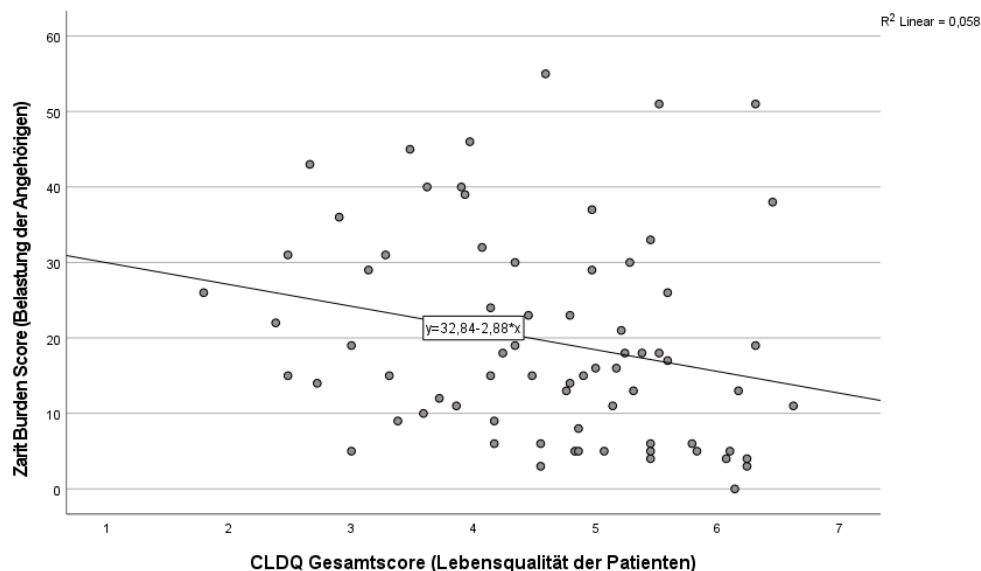


Abbildung 10 - Korrelation nach Pearson: ZBI - CLDQ-D Gesamtscore

Bei der Korrelation zwischen der Gesamt-Lebensqualität der Patienten und der Belastung der Angehörigen im Verlauf lässt sich an Tag 90 und 360 schwache bis mittelstarke Korrelation nach Pearson ohne statistische Relevanz erkennen ($r = -0.195$,

$p = 0.153$ und $r = -0.217$, $p = 0.268$). An Tag 180 wiederum zeigt sich eine mittelstarke bis starke Korrelation von statistischer Relevanz ($r = 0.383$, $p = 0.012$). Hinsichtlich der Veränderungen über den Verlauf wurden von beiden Scores (CLDQ-D Gesamtscore und ZBI) Differenzen gebildet. Bei dem CLDQ-D Gesamtscore wurden die ermittelten Werte von Tag 1 von denen von Tag 360 abgezogen und die Differenz betrachtet. Ein positiver Wert bedeutet demnach eine Verbesserung der Lebensqualität des Patienten und ein negativer Wert eine Verschlechterung. Bei dem ZBI Score hingegen wurden die Differenzen umgekehrt, damit die Richtungen die gleiche Interpretation besitzen (Verbesserung vs. Verschlechterung). Anschließend wurde mittels einer einfachen Korrelation überprüft, ob eine Verbesserung/ Verschlechterung der Lebensqualität der Patienten mit einer Verbesserung/ Verschlechterung der Belastung der Angehörigen einhergeht.

Tabelle 17 - Korrelation Veränderungen des ZBI - Veränderungen des CLDQ-Gesamtscores im Verlauf

	N	Korrelations- koeffizient	p-Wert
Tag 1 – Tag 90	55	0.031	0.824
Tag 1 – Tag 180	42	0.393	0.010
Tag 1 – Tag 360	28	0.433	0.021

Für die Veränderungen nach einem halben, sowie nach einem Jahr ergeben sich mittelstarke bis starke Korrelationen von statistischer Relevanz. Es ist also davon auszugehen, dass im Verlauf mit sinkender Lebensqualität der Patienten die Belastung der Angehörigen steigt. Zur besseren Veranschaulichung wurden diese Veränderungen in der folgenden Abbildung exemplarisch nach einem Jahr dargestellt.

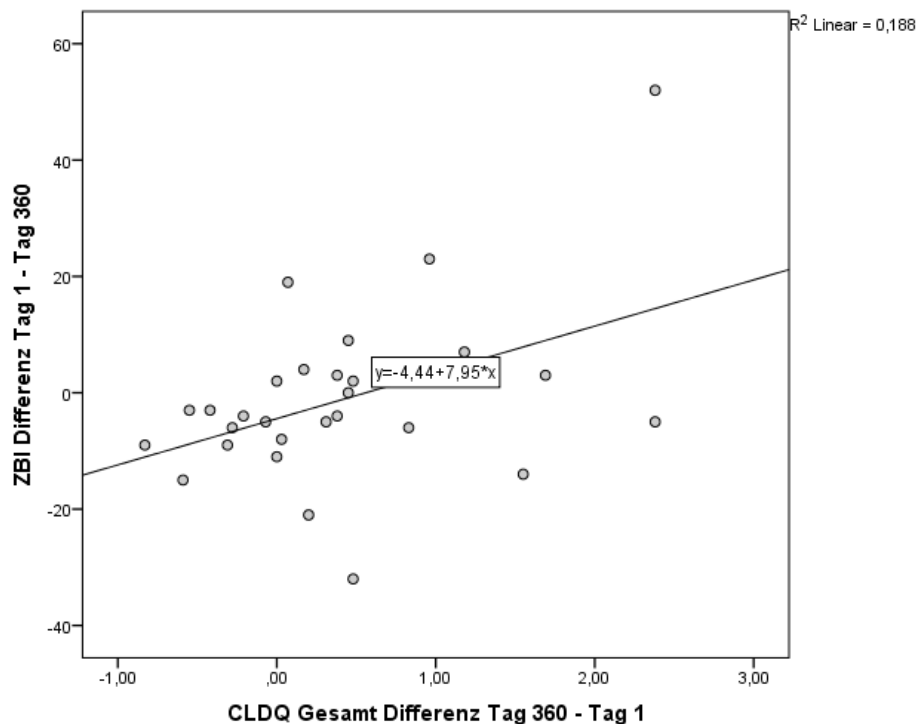


Abbildung 11 - Korrelation der Änderung der Lebensqualität mit der Änderung der Belastung nach einem Jahr

5. Diskussion

Die patientenorientierte, individuelle Behandlung gewann in den vergangenen Jahren zunehmend mehr an Bedeutung. Somit erhielt auch die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität Einzug in die Beurteilung des Krankheitsverlaufs eines Patienten. In vielen Studien konnte bereits gezeigt werden, dass die Lebensqualität der Patienten auch mit der Belastung nahestehender Angehöriger zusammenhängt. Angehörige werden nach eigenen Beobachtungen im klinischen Alltag häufig nicht miteinbezogen oder gelegentlich sogar als störend empfunden. Dass sie aber durchaus einen Einfluss auf das Befinden des Patienten und auf den Krankheitsverlauf haben können, konnte bereits gezeigt werden. Wenn Angehörige in die Behandlung der Erkrankten miteinbezogen werden, kann diese Unterstützung den Krankheitsverlauf und die Compliance der Patienten deutlich verbessern (66). Andersherum kann eine erhöhte Belastungssituation für die Angehörigen wiederum gesundheitliche Probleme psychischer oder somatischer Natur mit sich bringen. Um die Belastung der Angehörigen im klinischen Alltag zu reduzieren, ist es, wie bereits erwähnt, wichtig, sich der Belastung als behandelnder Arzt bewusst zu sein. Die Ergebnisse dieser Arbeit lassen darauf schließen, dass die

Lebensqualität der Patienten negativ mit der Belastung der Angehörigen korreliert. Auch das Vorhandensein eines Angehörigen hat einen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten. Im Folgenden sollen die Ergebnisse dieser Arbeit näher betrachtet und diskutiert werden.

Die wiederholte Befragung der Patienten nach etwa 3, 6 und 12 Monaten erlaubt zum einen den Einblick in den Verlauf der Erkrankung und zum anderen in die potentielle Veränderung der Lebensqualität. Die Aussagekraft ist jedoch eingeschränkt, da aufgrund von Drop-outs weniger als die Hälfte der Patienten nach einem Jahr noch einen Antwortbogen ausfüllten. Neun Patienten sind im Verlauf der Studie verstorben und weitere vier Patienten erhielten eine Lebertransplantation. Diese wurden nicht weiter befragt, da die Transplantation im Sinne des Versterbens der eigenen Leber gewertet wurde. Neun Patienten entwickelten einen lebereigenen Tumor (HCC) oder eine andere maligne Erkrankung. Dies kann wiederum deutlichen Einfluss auf die Lebensqualität haben, wie bereits in vorigen Studien beschrieben wurde (70). Auch diese Patienten wurden nicht erneut befragt. An dieser Stelle bleibt zu erwähnen, dass andere somatische oder psychische Erkrankungen, die im Verlauf möglicherweise hinzukamen, nicht berücksichtigt wurden. Die Patienten wurden allerdings angewiesen, den CLDQ-D Fragebogen immer in Bezug auf ihre Lebererkrankung zu beantworten. Dass aber auch andere Faktoren beispielsweise das körperliche Wohlbefinden oder den Schlaf beeinträchtigen können, ist nicht von der Hand zu weisen.

In vorausgegangenen Studien wurde bisher nicht untersucht, ob ein Angehöriger Einfluss auf einen Patienten mit Leberzirrhose haben kann. Bereits Rakoski et al. haben allerdings gezeigt, dass gerade bei Patienten mit Leberzirrhose ein erhöhter Bedarf an nicht speziell ausgebildeten Betreuern, zum Beispiel Angehörigen, besteht (3). 18 % der Patienten gaben bei der Erstvorstellung an, keinen nahestehenden Angehörigen zu haben. In dieser Gruppe ließ sich bei mehr als der Hälfte der Patienten (56,3%) eine ethyltoxische Genese der Leberzirrhose feststellen. Verglichen mit dem Gesamtkollektiv sind das in dieser Subgruppe 10% mehr. In der statistischen Analyse mittels Chi-Quadrat Tests lassen sich hinsichtlich der Genese jedoch keine Unterschiede feststellen. Allerdings tritt der floride Alkoholkonsum bei Patienten ohne nahestehende Angehörige relevant häufiger auf als bei Patienten mit Angehörigen.

Hier lässt sich vermuten, dass Patienten mit einem alkoholbedingten Leberschaden durch mangelnde Unterstützung durch einen Angehörigen eher weiterhin Alkohol konsumieren als bei vorhandenem sozialem Netzwerk. Diese Aussage sollte jedoch aufgrund der sehr geringen Patientenanzahl und des beschriebenen nur schwachen Effekts mit Vorsicht getroffen werden. In weiteren Studien mit höheren Fallzahlen und homogenen Vergleichsgruppen könnten diese Beobachtungen deutlicher werden. Aus den Daten lässt sich dennoch der Rückschluss ziehen, dass die Angehörigen durchaus einen Einfluss auf die Genese der Leberzirrhose haben können.

In vorausgegangenen Studien konnte bereits ein Zusammenhang zwischen der Schwere der Erkrankung, gemessen am Child-Pugh Score, und der Lebensqualität der Patienten gezeigt werden (2, 10, 37, 39, 71). In der Studie von Labenz et al. aus dem Jahr 2019 hatten Patienten im Child-Pugh Stadium A signifikant höhere CLDQ Scores, als Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose in den Stadien B/C (10). Ein Einfluss der Schwere der Erkrankung auf die Lebensqualität der Patienten wäre durchaus denkbar, allerdings konnte dieser in der vorliegenden Arbeit nicht nachgewiesen werden. Hier haben sowohl der Child-Score als auch der MELD keinen relevanten Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten. Als mögliche Ursache kann hier erneut die geringere Fallzahl genannt werden. Allerdings sollte auch das Design der anderen Studien betrachtet werden: in der Studie von Labenz et al. wurden mehr als doppelt so viele Patienten zu ihrer Lebensqualität befragt. In einer anderen der genannten Studien sind die Daten von Patienten mit chronischer Lebererkrankungen im Allgemeinen berücksichtigt worden (37). Hier wurden zum Beispiel auch Patienten mit einem alpha-1-Antitrypsinmangel, einer schweren chronischen Erkrankung mit zusätzlicher Schädigung der Lunge, mit einbezogen. Dadurch wird die Lebensqualität nicht nur durch die Leberzirrhose und deren Folgen beeinflusst, sondern auch durch weitere Faktoren wie chronischen Husten oder Atemnot. Zwei andere der zitierten Studien nutzten andere Instrumente als den hier verwendeten CLDQ zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, was die Ergebnisse schwer vergleichbar macht (2, 39). In der Studie von Zuberi et al. aus dem Jahr 2007 korreliert der CLDQ Gesamtscore zwar statistisch signifikant mit dem Child-Pugh Score, jedoch gilt hier zu beachten, dass sich in der Studie die meisten Patienten bereits in Child Kategorie C befanden (71).

Wie bereits in der Literaturdiskussion erwähnt, konnte eine vorausgegangene Studie zeigen, dass das Überleben von Patienten mit kompensierter Leberzirrhose signifikant länger ist als das von Patienten mit dekomensierter Leberzirrhose. (11). Mehr als die Hälfte der Patienten in der vorliegenden Arbeit erlitt bereits eine hydropische Dekompensation in Form eines Aszites zum Zeitpunkt der Erstvorstellung (58,4%). Es handelt sich demnach um ein Patientenkollektiv, welches sich mehrheitlich in einem fortgeschrittenen Stadium der Leberzirrhose befindet. Man kann also davon ausgehen, dass die Daten zur Lebensqualität und Belastung nicht zu Beginn der Erkrankung erhoben wurden. Der Patient und auch die Angehörigen mussten sich also bereits in irgendeiner Form mit dem veränderten Gesundheitszustand auseinandersetzen. Dies führt dazu, dass die ‚Baseline‘ der Lebensqualität und die der Belastung innerhalb des Kollektivs sehr unterschiedlich ist. Dies hat auch einen Einfluss auf den Verlauf, denn zum Beispiel Patienten, denen es zum Zeitpunkt der Erstvorstellung schlecht ging, haben ein geringeres Potential für eine weitere Verschlechterung. Ein Einfluss der Häufigkeit von aufgetretenen Dekompensationen auf die Lebensqualität der Patienten konnte zum Zeitpunkt der Erstvorstellung nicht nachgewiesen werden. Hier sollte allerdings bedacht werden, dass ein Viertel der Patienten zum Zeitpunkt der Erstvorstellung noch gar keine Dekompensation und ein weiteres Viertel erst eine Dekompensation erlitten hat. Lediglich 14,5% erlitten bereits drei oder mehr verschiedene Dekompensationen.

Dass mehr Patienten ohne Angehörige eine ethyltoxische Genese der Leberzirrhose aufweisen und in dieser Gruppe auch der floride Alkoholkonsum häufiger ist, wurde weiter oben bereits diskutiert. Bei dem Vergleich der Lebensqualität zwischen den beiden Gruppen zeigt sich zwar ein Unterschied in den Mittelwerten, jedoch ohne statistische Relevanz. Aufgrund der unterschiedlichen Gruppengröße und der geringen Anzahl an Patienten ohne nahestehende Angehörige könnte hier ein signifikantes Ergebnis ausgeblieben sein. An dieser Stelle könnten Daten aus zukünftigen Studien helfen, um den Einfluss eines Angehörigen auf den Patienten weiter zu quantifizieren.

Zur Beurteilung des Verlaufs der Lebensqualität der Patienten mit Leberzirrhose erfolgte die Erhebung zu drei weiteren Zeitpunkten. Mittels Varianzanalyse mit Messwiederholungen konnte kein statistisch relevanter Unterschied zwischen den

jeweiligen Messungen festgestellt werden. Vor allem in der graphischen Darstellung wird deutlich, dass die Lebensqualität im Mittel sogar zunimmt, sich die Fehlerbalken zu den verschiedenen Messzeitpunkten jedoch decken. Berücksichtigt wurden alle Werte zum jeweiligen Messzeitpunkt, wobei wieder zu beachten ist, dass am Tag 360 nur noch 36 Patienten den Fragebogen ausfüllten. Betrachtet werden hier zudem nur die Mittelwerte zu den einzelnen Befragungszeitpunkten. Eine Aussage über den zeitlichen Verlauf hinsichtlich bestimmter Einflussfaktoren lässt sich an dieser Stelle nicht treffen.

Interessant ist jedoch der deutliche und statistisch relevante Unterschied der Mittelwerte nach einem Jahr zwischen der Gruppe der Patienten mit Angehörigen und der ohne Angehörige. Die Lebensqualität der Patienten mit Angehörigen ist höher, während die Lebensqualität der Patienten ohne Angehörige deutlich niedriger ist. Auch hier könnte man wieder mit der fehlenden sozialen Unterstützung argumentieren. Die Sorgen und Probleme, die im Verlauf einer chronischen Erkrankung wie der Leberzirrhose auftreten können, lasten bei alleinstehenden Patienten ausschließlich auf den eigenen Schultern. An dieser Stelle könnte nicht nur die medizinische Betreuung durch den behandelnden Arzt, sondern auch die psychosoziale Unterstützung der Patienten mit Leberzirrhose einen Einfluss auf den Verlauf der Erkrankung haben. Es wäre jedoch eine Studie mit einer gleich großen Anzahl an Patienten in beiden Gruppen notwendig, um eine fundierte Aussage darüber treffen zu können.

Zum Zeitpunkt der Erstvorstellung hatte die Anzahl an Dekompensationen keinen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten. Die negative Korrelation zwischen der Lebensqualität der Patienten und der Anzahl der im Verlauf auftretenden Dekompensationen nahm an den jeweiligen Befragungszeitpunkten jedoch zu und erreichte an Tag 360 eine statistische Relevanz. Zudem konnte auch ein kausaler Zusammenhang nachgewiesen werden, wobei auch hier wieder die geringe Fallzahl zu beachten ist. Zur genaueren Beurteilung des Verlaufs wurde darüber hinaus die Änderung der Lebensqualität zwischen den einzelnen Messzeitpunkten erhoben. Nach einem halben sowie nach einem Jahr zeigte sich eine statistisch relevante Korrelation zwischen der Änderung der Lebensqualität der Patienten und der Anzahl an im Verlauf aufgetretenen Dekompensationen. Daraus lässt sich schließen: Je mehr

Dekompensationen der Patient im Verlauf erleidet, desto geringer ist auch die Lebensqualität. Diese Korrelation ist jedoch nicht unbedingt als gerichtet zu betrachten. Vorstellbar ist auch, dass eine allgemein schlechtere Lebensqualität der Patienten häufigere Dekompensationen im Rahmen des Krankheitsverlaufs bedingt. Hier wird also deutlich, dass nicht nur das klinische Outcome im Rahmen der Behandlung wichtig ist, sondern auch die Lebensqualität und die Bedürfnisse des Patienten berücksichtigt werden sollten, um den Verlauf der Leberzirrhose positiv zu beeinflussen.

Die Lebensqualität der Angehörigen wurde zusätzlich zu deren Belastung erhoben, um eine weitere mögliche Aussage über den Zusammenhang mit der Erkrankung der Patienten treffen zu können. Hier wurde die Lebensqualität der Angehörigen vor allem hinsichtlich der Genese und der Schwere der Erkrankung der Patienten verglichen. Dabei ergaben sich jedoch keine statistisch relevanten Unterschiede. Dies könnte darin begründet sein, dass man eine Beeinträchtigung der Lebensqualität der Angehörigen erst erwartet, wenn deren tägliches Leben durch die Erkrankung des Patienten Einschränkungen erfährt. Dies könnte zum Beispiel bei körperlicher oder geistiger Beeinträchtigung des Patienten der Fall sein, welche die Teilhabe an Aktivitäten im täglichen Leben des Patienten und somit auch des Angehörigen, der sich um den Patienten kümmert, einschränken können. Dieser Zustand ist bei Patienten mit Leberzirrhose allerdings nur eingeschränkt und oft auch erst im späten Stadium der Erkrankung der Fall.

Dieses Kollektiv umfasst hingegen Patienten im ambulanten Setting mit mehrheitlich neu diagnostizierter Leberzirrhose. Dennoch kann die Leberzirrhose im Verlauf einen Einfluss auf die Lebensqualität der Angehörigen nehmen (72). Um dies zu erheben, könnte beispielsweise in weiteren Studien die Lebensqualität der Angehörigen von Patienten in frühen Stadien der Erkrankung, mit der von Angehörigen von Patienten in späten Stadien der Erkrankung verglichen werden.

Die hier erhobenen Daten wurden zudem mit denen aus einer repräsentativen Umfrage unter der deutschen Bevölkerung mit Hilfe des WHOQOL-BREF Fragebogens von Angermeyer et al. verglichen (63). Hier zeigten sich vor allem in den beiden Domänen „Physisch“ und „Psychisch“ bei Angehörigen von Patienten mit Leberzirrhose niedrigere Mittelwerte, jedoch ohne statistische Relevanz. Die

niedrigeren Mittelwerte der Domäne „Psychisch“ könnten mit der psychosozialen Belastung der Angehörigen zusammenhängen. In einer der zugehörigen Fragen geht es beispielsweise um das Auftreten negativer Gefühle wie Traurigkeit, Verzweiflung, Angst oder Depression. In den persönlichen Gesprächen mit den Angehörigen im Rahmen der Aufklärung über die Studie wurden häufig Unsicherheit und Ängste über den weiteren Verlauf geäußert. Die fehlende statistische Relevanz könnte an der Auswahl des Fragebogens liegen, da dieser nicht spezifisch nach psychischen Aspekten der Lebensqualität fragt.

Bei der Analyse der Lebensqualität der Angehörigen im Verlauf von 12 Monaten konnte ein statistisch relevanter Unterschied nur für die Domäne „Physisch“ festgestellt werden. Die ersten beiden Untersuchungszeitpunkte unterscheiden sich hier statistisch relevant von den letzten beiden Untersuchungszeitpunkten. Man muss hier jedoch bedenken, dass der Friedman Test lediglich die Mittelwerte der Stichprobe vergleicht, jedoch nicht die zeitliche Abfolge der Messzeitpunkte berücksichtigt. Dennoch lässt sich in der graphischen Darstellung der Domäne „Physisch“ die zeitliche Entwicklung mit über 10 Punkten weniger nach einem halben Jahr erkennen. In den anderen Domänen konnte dieser Unterschied nicht beobachtet werden. Die physische Domäne beinhaltet mehrere Aspekte, die in Kapitel 3.3.3 näher beschrieben wurden. Unter anderem wird auch der Aspekt „Abhängigkeit von medizinischer Unterstützung“ abgefragt. Demnach könnte der Angehörige die zugehörige Frage mehr auf den Patienten als auf sich selbst bezogen verstanden haben. Aber auch die Angehörigen könnten unter Umständen vermehrt auf ärztliche bzw. medizinische Unterstützung angewiesen gewesen sein. Auch die Frage mit dem Aspekt „Energie und Fatigue“ gehört die in Domäne „Physisch“. Die chronische Lebererkrankung des Patienten und die damit verbundenen Komplikationen oder die allgemeinen Sorgen über den weiteren Verlauf der Erkrankung könnten einen Einfluss auf die Energie im täglichen Leben der Angehörigen haben. In einer Studie mit Angehörigen von Patienten mit Leberzirrhose von Hsu et al. aus dem Jahr 2019 wurden ebenfalls die niedrigsten Werte in der Domäne „Physisch“ herausgestellt (73). Um dies genauer zu untersuchen, könnten spezifischere Fragebögen hinsichtlich der physischen Lebensqualität der Angehörigen von Patienten mit Leberzirrhose in folgende Studien miteinbezogen werden.

Die Belastung der Angehörigen allumfassend zu erfragen ist schwierig. Um eine umfassende Bewertung zu erhalten, müssten gleich mehrere verfügbare Instrumente genutzt werden. Dennoch ist das am häufigsten verwendete Instrument zur Bewertung der Belastung der Angehörigen bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung das Zarit Burden Interview (74). Entwicklung und Inhalt dieses Instruments wurden bereits in vorausgegangenen Kapiteln beschrieben. Zarit et al. schlugen zur Bewertung des Fragebogens vier Kategorien mit willkürlich festgelegten Cut-off-Werten fest. Werte von 61-88 werden demnach als „schwerwiegend belastet“, von 41-60 als „moderat belastet“, von 21 bis 40 als „wenig belastet“ und unter 21 als „kaum oder nicht belastet“ eingestuft (42). Neuere Publikationen, von z.B. Schreiner et al., schlagen bereits Werte zwischen 24 und 26 als kritisches Niveau zur Identifizierung der Belastung vor (65). In einer Längsschnittstudie zur Belastung der Angehörigen von Patienten mit ALS von Burke et al. wurden 85 Patienten und deren Angehörige befragt und es wurden zwei Gruppen der Angehörigen gebildet. Angehörige mit geringer Belastung bildeten die eine Gruppe, Angehörige mit hoher Belastung die andere Gruppe. Hier wurde ein Cut-off Wert von 24 Punkten im ZBI genutzt (47). Als Problem ergibt sich an dieser Stelle, dass es keinen universellen Cut-off Score gibt, der krankheitsübergreifend angewandt werden kann. Somit wird auch die Vergleichbarkeit mit anderen chronischen Erkrankungen erschwert. In der hier durchgeführten Studie liegt der Mittelwert des ZBI bei 19,6. Gemäß den oben genannten Vorschlägen aus anderen Studien gelten somit Angehörige von Patienten mit Leberzirrhose nicht als stark belastet. Auch in vorausgegangenen Studien, die das ZBI als Instrument zur Messung der Angehörigenbelastung genutzt haben, scheinen Angehörige von Patienten mit Leberzirrhose deutlich geringer belastet zu sein im Vergleich zu anderen chronischen Erkrankungen. Bei den Patientenkollektiven aus den anderen Studien mit höheren Mittelwerten des ZBI handelt es sich um Patienten mit chronischen Erkrankungen wie Krebs (44), ALS (48), Parkinson (75), Brustkrebs (45) oder COPD (76). Wie Nguyen et al. 2015 bereits feststellten, könnte dies möglicherweise an der Tatsache liegen, dass Patienten mit chronischer Lebererkrankung oft eine längere Zeit einen symptomarmen Verlauf ihrer Erkrankung erleben, wohingegen beispielsweise Krebserkrankungen schneller voranschreiten (4). Der hier ermittelte mittlere ZBI Score von $19,6 \pm 13,6$ ist jedoch vergleichbar mit denen aus bereits veröffentlichten Studien mit Angehörigen von Patienten mit Leberzirrhose. Bajaj et al. ermittelten beispielsweise nur einen mittleren ZBI Score von $13,5 \pm 8,6$ (5), während der mittlere

ZBI Score in der Studie von Nguyen et al. mit Patienten mit schwerer fortgeschrittener Leberzirrhose bei $22,4 \pm 12,6$ lag. In einem großen Review aus dem Jahr 2020 mit über 2500 Angehörigen von Patienten mit Leberzirrhose hatten die Patienten die schlechtesten Ergebnisse mit einer erhöhten Anzahl an Krankenhausaufenthalten und einer höheren Anzahl an versäumten Terminen, was letztendlich zu einer erhöhten Morbidität und Mortalität führt, wenn bei dem Angehörigen ein ZBI-Wert von 15,7 oder höher ermittelt wurde (74). Gerade zuletzt genanntes Review lässt einen Zusammenhang zwischen dem Outcome der Erkrankung und der Belastung der Angehörigen vermuten. Diese Ergebnisse liefern ein gutes Argument, das soziale Umfeld der Patienten mit chronischen Erkrankungen wie der Leberzirrhose in die Aufklärung und Behandlung miteinzubeziehen. Hinsichtlich der Einflussfaktoren auf die Belastung der Angehörigen ergab sich in bisherigen Studien, dass vor allem eine vorausgegangene HE die Belastung signifikant beeinflusst (4, 5, 56). Dieser Einfluss konnte auch in der vorliegenden Studie bestätigt werden. Andere Dekompensationen haben hier keinen Unterschied innerhalb der Gruppen gezeigt. Zudem stellte sich in dieser Studie heraus, dass ein relevanter Unterschied zwischen der Belastung der Angehörigen von Patienten mit floridem Konsum bei ethyltoxischer Genese und derer mit Abstinenz besteht. Diese Tatsache konnte auch in der Studie von Nguyen et al. beobachtet werden (4). Alkohol wirkt sich zum einen auf die Wahrnehmung und die Aufmerksamkeit aus, zum anderen aber auch auf Emotionen und das Verhalten. Hinzu kommt das Suchtpotential, welches in sozialen Beziehungen durchaus für Auseinandersetzungen sorgen kann. Aber auch die ethyltoxische Genese, sowie häufige Krankenhausaufenthalte konnten bereits als Einflussfaktoren auf die Belastung der Angehörigen identifiziert werden (4, 56). Da alle weiteren p-Werte über dem Signifikanzniveau liegen, ist davon auszugehen, dass es ansonsten keinen statistisch relevanten Lageunterschied bezüglich der Angehörigenbelastung zwischen den analysierten Gruppen gibt.

In Hinblick auf die Dekompensationsereignisse in der Anamnese der Patienten konnte mittels Chi-Quadrat Test gezeigt werden, dass das alleinige Vorhandensein einer oder mehrerer Dekompensationen keinen Einfluss auf die Belastung der Angehörigen hat. Allerdings wurde hier nur die Unterscheidung zwischen gar keiner aufgetretenen und einer bzw. mehrerer aufgetretener Dekompensationen gemacht.

Betrachtet man allerdings die Anzahl der bereits aufgetretenen Dekompensationen als stetiges Merkmal, korreliert deren Anzahl mit der Belastung der Angehörigen. Der Abbildung 8 kann man entnehmen, dass Angehörige von Patienten, die bereits mehrere Dekompensationen in ihrer Anamnese aufweisen, stärker belastet sind als die übrigen. Den Angehörigen könnte demnach das Ausmaß der Lebererkrankung ihres Angehörigen bewusster gewesen sein, je mehr Komplikationen bereits aufgetreten sind. Nicht außer Acht lassen sollte man an dieser Stelle zudem, dass die Befragung der Angehörigen teilweise auch vor dem Abschlussgespräch mit dem Arzt stattgefunden hat. Das bedeutet, dass womöglich einige der Patienten beispielsweise bereits eine Dekompensation in Form eines Aszites zum Zeitpunkt der Erstvorstellung hatten, dies jedoch erst im Verlauf ihres ambulanten Vorstellungstermins sonographisch festgestellt wurde. Dennoch wurden diese als Dekompensationsereignisse in die Analyse der Daten mit aufgenommen. Das heißt, dass möglicherweise in einigen Fällen weder der Patient noch der Angehörige vor der Beantwortung der Fragebögen gewusst haben, dass die Leberzirrhose bereits zu einer Dekompensation geführt hat und somit als fortgeschritten zu bezeichnen ist. Auch die Diagnose der Leberzirrhose als solche ist einigen Patienten erst im Rahmen des ärztlichen Gesprächs erläutert worden. Der Patient wusste zwar, dass er aufgrund pathologisch veränderter Leberwerte an die Leber- und Zirrhoseambulanz verwiesen wurde, die Benennung und die Konsequenzen der Erkrankung waren jedoch womöglich noch nicht allen Patienten bewusst. Dies kann sowohl Einfluss auf die Beantwortung der Fragen zur Lebensqualität des Patienten als auch auf die Beantwortung der Fragen zur Belastung der Angehörigen gehabt haben. Auch wenn also die Schweregradeinteilung der Leberzirrhose, weder mittels Child-Pugh noch mittels MELD Score, einen Einfluss auf die Belastung der Angehörigen hat, lässt sich in Bezug auf die Schwere der Lebererkrankung, gemessen anhand der Dekompensationen, ein Zusammenhang erkennen.

Bei der Betrachtung der Belastung der Angehörigen im Verlauf von einem Jahr zeigten sich mittels Friedman Test keine Unterschiede. Wobei auch hier wieder angemerkt werden muss, dass diese statistische Methode lediglich die Mittelwerte der Stichprobe vergleicht und nicht die zeitliche Abfolge der Messzeitpunkte berücksichtigt. Bei der Analyse der einzelnen Messzeitpunkte ergibt sich hinsichtlich der Dekompensationen jedoch auch kein Unterschied in Bezug auf die Änderung der Belastung im Verlauf.

Ursächlich hierfür könnte das Stadium der Leberzirrhose in diesem Kollektiv sein. Über die Hälfte der Patienten befand sich zum Zeitpunkt der Erstvorstellung im Stadium A nach Child-Pugh. In diesem Stadium beträgt die 1-Jahres-Überlebensrate definitionsgemäß fast 100%. Auch in Stadium B nach Child-Pugh liegt die 1-Jahres-Überlebensrate bei immerhin noch ca. 85%. In die Berechnung des Child-Pugh Scores fließen zwei wesentliche Dekompensationen ein. Zum einen Aszites und zum anderen die hepatische Enzephalopathie. Laut den Daten dieser Studie hat die vorausgegangene HE einen relevanten Einfluss auf die Belastung, wohingegen der Aszites statistisch nicht als Einflussfaktor herausgestellt werden konnte. Im Verlauf entwickelten im Schnitt jedoch nur 6,8% der Patienten eine HE. Die hydropische Dekompensation in Form eines Aszites war auch im Verlauf die häufigste Dekompensation und trat im Schnitt bei 15,1% der Patienten auf. Durch den bereits bei Erstvorstellung fehlenden Einfluss der hydropischen Dekompensation lässt sich dieser möglicherweise auch im Verlauf begründen. Zudem ist zu bedenken, dass die aufgetretenen Dekompensationen lediglich anamnestisch abgefragt wurden. Es ist also möglich, dass ein Aszites oder eine leichte Form der HE von dem Patienten nicht als Dekompensation als solche erkannt worden ist. Eine erneute Erhebung des Child-Pugh Scores und/ oder des MELD Scores hätte im Rahmen einer Wiedervorstellung stattfinden können, um den objektiven Krankheitsverlauf anhand fest definierter Parameter beurteilen zu können.

Es konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, dass die Lebensqualität der Patienten mit der Belastung der Angehörigen zum Zeitpunkt der Erstvorstellung korreliert. Abbildung 7 zeigt, dass eine reduzierte Lebensqualität der Patienten mit einer höheren Belastung der Angehörigen einhergeht. Zu den weiteren Messzeitpunkten korreliert die Lebensqualität der Patienten abermals mit der Belastung der Angehörigen und nach einem halben Jahr lässt sich auch eine statistische Relevanz nachweisen. Um auch Änderungen in der Lebensqualität der Patienten und in der Angehörigenbelastung im Verlauf zu berücksichtigen, wurden, wie oben bereits erwähnt, die Differenzen der Scores zwischen den einzelnen Zeitpunkten berechnet. Es wird deutlich, dass eine zunehmende Verschlechterung der Lebensqualität der Patienten mit einer steigenden Belastung der Angehörigen einhergeht. Der Verlauf der Lebererkrankung hat demnach weitreichendere Folgen als lediglich das klinische Outcome des Patienten. Aus den ausgewerteten Daten lässt sich der Rückschluss ziehen, dass sich die Lebensqualität

der Patienten verschlechtert, sobald mehrere Dekompensationen im Verlauf auftreten. Die schlechtere Lebensqualität der Patienten geht wiederum mit einer erhöhten Belastung der Angehörigen einher. Die Qualität einer medizinischen Behandlung kann also viel mehr beeinflussen als lediglich den klinischen Verlauf der Erkrankung.

Da dieser Zusammenhang zwischen der Lebensqualität der Patienten und der Belastung der Angehörigen jedoch nicht zwingend als gerichtet zu betrachten ist, kann genauso eine erhöhte Angehörigenbelastung die Lebensqualität der Patienten reduzieren. Der wechselseitige Einfluss legt den Schluss nahe, dass in jedem Fall beide Parteien, wenn der Wunsch besteht, in die Behandlung miteinbezogen werden sollten. Im Sinne der ganzheitlichen Medizin sollten also stets auch die Bedürfnisse und Sorgen der Patienten sowie die der Angehörigen berücksichtigt werden. Klinische Parameter spielen beim Behandlungserfolg für den Patienten eine genauso wichtige Rolle wie die Unterstützung durch ein gut funktionierendes soziales Netzwerk.

5.1 Limitationen der vorliegenden Arbeit

Hinsichtlich der Limitationen der Arbeit ist an erster Stelle die geringe Anzahl an Patienten und Angehörigen zu nennen. Wie bei vielen Längsschnittstudien gab es viele Drop-outs zwischen den Befragungszeitpunkten. Nach einem Jahr nahmen nur noch 36 Patienten und 29 Angehörige teil. Hierdurch ist vor allem die Beurteilung des Verlaufs der Lebensqualität und der Belastung erschwert. Um statistisch signifikante Werte nicht zu übersehen, sollte eine höhere Anzahl an Patienten und Angehörigen über einen längeren Zeitraum befragt werden. An zweiter Stelle steht die Auswahl der Analysemethoden. In der hier vorliegenden Arbeit wurden die Werte der Patienten und deren Angehörigen hauptsächlich an den einzelnen Tagen miteinander in Beziehung gesetzt. Die Daten wurden somit größtenteils als einzelne Querschnittsanalysen betrachtet. Eine Aussage über den Verlauf konnte lediglich durch Bildung der Differenzen der einzelnen Scores gemacht werden. In weitergehenden Analysen hinsichtlich der Längsschnittstudie würde man Veränderungen in den Merkmalen betrachten und miteinander in Beziehung setzen, zum Beispiel anhand von linear mixed models. Auf diesen Ansatz wurde jedoch aufgrund der Komplexität der Auswertung bei zu geringen Datenmengen im Rahmen des Follow-ups verzichtet. Es wäre jedoch durchaus interessant, mithilfe weiterer Längsschnittdaten einen solchen Ansatz zu verfolgen. Ein weiterer wichtiger limitierender Faktor betrifft den Ausschluss chronischer Erkrankungen der Patienten und auch der Angehörigen im Vorfeld der

Befragung. Es wurde zwar im Erstgespräch darauf hingewiesen, dass der Fragebogen zur Lebensqualität der Patienten in Bezug auf deren Lebererkrankung gesehen werden soll, dennoch beeinflussen viele weitere Umstände und vor allem auch andere Erkrankungen die Lebensqualität eines Menschen. Der Ausschluss spezifischer Erkrankungen im Vorfeld einer solchen Erhebung der Lebensqualität gestaltet sich jedoch schwierig, da zum einen einige Beschwerden womöglich noch nicht als manifeste Erkrankung diagnostiziert wurden und zum anderen kaum ein Patient nur eine Erkrankung in seiner Anamnese nennt. Ein Großteil der Patienten hat im Alter beispielsweise einen Diabetes mellitus, welcher, je nach Stadium, den Alltag und die allgemeine Lebensqualität stark beeinflussen kann. Aber nicht nur andere somatische, sondern vor allem auch psychische Erkrankungen können massiven Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten haben. Zudem kann genauso die Belastung der Angehörigen dadurch beeinflusst werden. In dieser Arbeit wurden lediglich nicht einwilligungsfähige Patienten ausgeschlossen und das Vorhandensein einer diagnostizierten psychischen Erkrankung wurde nicht als Ausschlusskriterium gewertet. Ob und inwieweit sich bei Patienten mit Leberzirrhose im Verlauf ihrer Erkrankung jedoch eine psychische Krankheit manifestiert bzw. bei wie vielen Patienten eine bereits im Vorfeld bestehende psychische Komponente bestand, lässt sich nur schwer ermitteln und ausschließen. Hier wurde demnach ein Kollektiv betrachtet, was neben ihrer chronischen Lebererkrankung auch weitere beeinflussende Faktoren mitbringt. Man kann dies als Limitation der Studie betrachten, aber ebenso als das Berücksichtigen der realen Umstände, mit denen ein Arzt oder eine Ärztin in der Praxis konfrontiert wird. Eine weitere Limitation ist der ausschließliche Einschluss von Patienten aus dem Cirrhose Centrum Mainz sein. Hier könnten im Sinne eines „Zuweisungs-Bias“ nur bereits durch Hausärzte vorselektierte Patienten berücksichtigt worden sein. Niedergelassene Ärzte könnten beispielsweise nur Patienten zugewiesen haben, die aufgrund von Dekompensationen nicht mehr ohne spezielleres gastroenterologisches Hintergrundwissen geführt werden konnten. Zu bedenken ist außerdem, dass mehr männliche Patienten mit mehr weiblichen Angehörigen an der Studie teilnahmen. Die unterschiedliche geschlechtsspezifische Einschätzung der Lebensqualität und der Belastung könnten hier zu Verzerrungen geführt haben.

5.2 Schlussfolgerungen

Die Auswertung der Daten aus dieser prospektiven Längsschnittstudie zeigt erneut die Bedeutsamkeit der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Hinblick auf den Verlauf der Erkrankung.

Die Lebensqualität der Patienten korreliert über den gesamten Erhebungszeitraum mit der Schwere der Lebererkrankung, gemessen anhand der Anzahl an Dekompensationen. Eine große Bedeutung kommt also zum einen der Prävention und frühzeitigen Erkennung von Dekompensationen im Rahmen der Leberzirrhose zu, um das bestmögliche Outcome auch im Interesse des Patienten zu erreichen. Zum anderen lässt sich möglicherweise der klinische Verlauf der Lebererkrankung positiv beeinflussen, indem in der Behandlung an Leberzirrhose erkrankter Patienten auch deren individuelle Lebensqualität berücksichtigt und nach Möglichkeit verbessert wird. Darüber hinaus wird in dieser Arbeit die Bedeutung von Angehörigen in der medizinischen Betreuung von an Leberzirrhose erkrankter Patienten deutlich. Das alleinige Vorhandensein eines Angehörigen im näheren Umfeld des Patienten hat einen Einfluss auf die Ursache der Leberzirrhose. Erstmals wurde mit dieser Arbeit gezeigt, dass Patienten ohne nahestehende Angehörige nach einem Jahr eine relevant schlechtere Lebensqualität angeben als Patienten mit Angehörigen. Eine weitere neu gewonnene Erkenntnis ist, dass die Belastung der Angehörigen zu Beginn der Datenerhebung mit der Schwere der Lebererkrankung des Patienten gemessen anhand der Anzahl an Dekompensationen korreliert. Des Weiteren konnte über den gesamten Zeitraum der Datenerhebung gezeigt werden, dass die Lebensqualität der Patienten und die Belastung der Angehörigen negativ miteinander korrelieren.

Diese Ergebnisse unterstreichen sowohl die Bedeutsamkeit der Berücksichtigung der individuellen Lebensqualität, sowie die Bedeutsamkeit der Angehörigen im Rahmen einer chronischen Erkrankung wie der Leberzirrhose.

6. Zusammenfassung

Die Leberzirrhose als Endstadium einer chronischen Erkrankung gewinnt auch weiterhin an Bedeutung. Dies geht zum Beispiel aus der aktuellen Global Burden of Disease Studie aus dem Jahr 2017 hervor, in der ermittelt wurde, dass im Jahr 2017 2,4% der Todesursachen auf eine Leberzirrhose zurückzuführen waren, während es im Jahr 1990 nur 1,9% waren (69).

Allein klinisch gemessene Parameter sind zwar in der Praxis für Ärzte relevant, jedoch für den Patienten oft nur von begrenztem Interesse, denn häufig korrelieren sie nur wenig mit deren Wohlbefinden (77). Wie bereits in der Literaturdiskussion erläutert, definieren die PROs jedoch oft den Behandlungserfolg für den Patienten selbst (26). Es konnte bereits in mehreren Studien belegt werden, dass eine Lebererkrankung die Lebensqualität der Patienten negativ beeinflussen kann (37, 39, 40). Sie sind zudem häufig vermehrt auf Hilfe von Angehörigen angewiesen und auch die Belastung der Angehörigen ist in diesem Rahmen erhöht (3, 4). Bisher sind diese Daten jedoch nicht im Rahmen von Längsschnitterhebungen analysiert worden.

Ziel dieser Studie war es deshalb, erneut den Einfluss der Lebererkrankung auf die Lebensqualität der Patienten, auf die Lebensqualität der Angehörigen und auf deren psychosoziale Belastung zu ermitteln, sowie nachzuweisen, dass die psychosoziale Belastung der Angehörigen von Patienten mit chronischer Lebererkrankung mit dem klinischen Verlauf der Leberzirrhose der Patienten korreliert.

Hinsichtlich der neu gewonnenen Erkenntnisse lässt sich sagen, dass zum Zeitpunkt der erstmaligen Befragung der Patienten und der Angehörigen eine Korrelation zwischen der psychosozialen Belastung der Angehörigen und der Schwere der Erkrankung des Patienten gemessen anhand der Anzahl an bereits aufgetretenen Dekompensationen gezeigt werden konnte. Dies konnte jedoch im Verlauf nicht mehr beobachtet werden.

Nichtsdestotrotz konnte gezeigt werden, dass sich der Verlauf der Erkrankung und auch das Vorhandensein eines nahestehenden Angehörigen auf die Lebensqualität der Patienten auswirkt. Patienten ohne Angehörige gaben anamnestisch relevant häufiger einen floriden Alkoholkonsum an, als abstinente Patienten mit ethyltoxischer Genese der Leberzirrhose. Die nahestehenden Angehörigen der Patienten, welche weiterhin regelmäßig Alkohol konsumieren, geben zudem eine höhere Belastung an. Nach einem Jahr gaben Patienten ohne Angehörige eine deutlich schlechtere

Lebensqualität an als die Vergleichsgruppe. Das Vorhandensein eines Angehörigen und deren Begleitung des Patienten im Rahmen der Erkrankung hat also einen positiven Einfluss. Die Lebensqualität der Patienten wurde zudem durch die Anzahl der aufgetretenen Dekompensationen im Verlauf beeinflusst. Je mehr Dekompensationen im Verlauf aufgetreten sind, desto schlechter beurteilten die Patienten auch ihre eigene Lebensqualität.

Hinsichtlich der psychosozialen Belastung lässt sich sagen, dass in dieser Arbeit die Angehörigen von Patienten mit Leberzirrhose gemäß Zarit et al. als nicht stark belastet gelten (41). Dieses Ergebnis deckt sich mit denen aus vorherigen Studien zur Belastung der Angehörigen von Patienten mit Leberzirrhose (4, 5, 74, 78). Es konnte in dieser Studie erneut gezeigt werden, dass Angehörige eine deutlich höhere Belastung angeben, wenn bei dem Patienten bereits eine HE im Rahmen einer Dekompensation der Leberzirrhose aufgetreten ist.

Auch wenn im Verlauf die Korrelation zwischen der Belastung der Angehörigen und dem Krankheitsverlauf des Patienten gemessen anhand der Dekompensationen nicht mehr gezeigt werden konnte, ist dennoch sehr interessant, dass die Lebensqualität der Patienten über den Verlauf der Studie mit der Belastung der Angehörigen korreliert. Mit sinkender Lebensqualität der Patienten im Verlauf steigt auch die Belastung der Angehörigen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Angehörige sowohl einen Einfluss auf den Verlauf der Erkrankung als auch auf die Lebensqualität des Patienten haben. Es erscheint also sinnvoll, diese in die Behandlung miteinzubeziehen, um den Verlauf der Erkrankung des Patienten positiv zu beeinflussen.

7. Literaturverzeichnis

1. Bundesamt S. Sterbefälle, Sterbeziffern (je 100.000 Einwohner, altersstandardisiert) (ab 1998). Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Alter, Geschlecht, Nationalität, ICD-10, Art der Standardisierung 2018 [Available from: https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg_isgbe5.prc_menu_olap?p_uid=gast&p_aid=36288004&p_sprache=D&p_help=2&p_indnr=6&p_indsp=127&p_ityp=H&p_fid=].
2. Janani K, Jain M, Vargese J, Srinivasan V, Harika K, Michael T, et al. Health-related quality of life in liver cirrhosis patients using SF-36 and CLDQ questionnaires. *Clin Exp Hepatol*. 2018;4(4):232-9.
3. Rakoski MO, McCammon RJ, Piette JD, Iwashyna TJ, Marrero JA, Lok AS, et al. Burden of cirrhosis on older Americans and their families: analysis of the health and retirement study. *Hepatology*. 2012;55(1):184-91.
4. Nguyen DL, Chao D, Ma G, Morgan T. Quality of life and factors predictive of burden among primary caregivers of chronic liver disease patients. *Ann Gastroenterol*. 2015;28(1):124-9.
5. Bajaj JS, Wade JB, Gibson DP, Heuman DM, Thacker LR, Sterling RK, et al. The multi-dimensional burden of cirrhosis and hepatic encephalopathy on patients and caregivers. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(9):1646-53.
6. Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, Valla DC, Roudot-Thoraval F. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. *J Hepatol*. 2013;58(3):593-608.
7. Pimpin L, Cortez-Pinto H, Negro F, Corbould E, Lazarus JV, Webber L, et al. Burden of liver disease in Europe: Epidemiology and analysis of risk factors to identify prevention policies. *J Hepatol*. 2018;69(3):718-35.
8. Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *Lancet*. 2008;371(9615):838-51.
9. Wiegand J, Berg T. The etiology, diagnosis and prevention of liver cirrhosis: part 1 of a series on liver cirrhosis. *Dtsch Arztebl Int*. 2013;110(6):85-91.
10. Labenz C, Toenges G, Schattenberg JM, Nagel M, Huber Y, Marquardt JU, et al. Health-related quality of life in patients with compensated and decompensated liver cirrhosis. *Eur J Intern Med*. 2019;70:54-9.
11. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol*. 2006;44(1):217-31.
12. Iwakiri Y. Pathophysiology of portal hypertension. *Clin Liver Dis*. 2014;18(2):281-91.
13. Grace ND. Diagnosis and treatment of gastrointestinal bleeding secondary to portal hypertension. American College of Gastroenterology Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol*. 1997;92(7):1081-91.
14. Simonetto DA, Liu M, Kamath PS. Portal Hypertension and Related Complications: Diagnosis and Management. *Mayo Clin Proc*. 2019;94(4):714-26.
15. Gines P, Cardenas A, Arroyo V, Rodes J. Management of cirrhosis and ascites. *N Engl J Med*. 2004;350(16):1646-54.
16. Zardi EM, Zardi DM, Giorgi C, Chin D, Dobrina A. Portopulmonary hypertension and hepatorenal syndrome. Two faces of the same coin. *Eur J Intern Med*. 2017;43:22-7.
17. Seyan AS, Hughes RD, Shawcross DL. Changing face of hepatic encephalopathy: role of inflammation and oxidative stress. *World J Gastroenterol*. 2010;16(27):3347-57.
18. Sherman M. Hepatocellular carcinoma: epidemiology, surveillance, and diagnosis. *Semin Liver Dis*. 2010;30(1):3-16.
19. Tejeda-Maldonado J, García-Juárez I, Aguirre-Valadez J, González-Aguirre A, Vilatobá-Chapa M, Armengol-Alonso A, et al. Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma: An update. *World J Hepatol*. 2015;7(3):362-76.
20. Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg*. 1964;1:1-85.
21. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg*. 1973;60(8):646-9.
22. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology*. 2000;31(4):864-71.
23. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology*. 2001;33(2):464-70.
24. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology*. 2003;124(1):91-6.
25. Organization WH. Programme on mental health : WHOQOL user manual. 2012 revision.
26. Younossi ZM. Patient-Reported Outcomes for Patients With Chronic Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(6):793-9.

27. Weltgesundheitsorganisation. Verfassung der Weltgesundheitsorganisation. 22.07.1946.
28. Kanwal F. Patient-reported outcomes of cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(9):1043-5.
29. Willke RJ, Burke LB, Erickson P. Measuring treatment impact: a review of patient-reported outcomes and other efficacy endpoints in approved product labels. *Control Clin Trials*. 2004;25(6):535-52.
30. Spiegel B, Camilleri M, Bolus R, Andresen V, Chey WD, Fehnel S, et al. Psychometric evaluation of patient-reported outcomes in irritable bowel syndrome randomized controlled trials: a Rome Foundation report. *Gastroenterology*. 2009;137(6):1944-53.e1-3.
31. Tapper EB, Kanwal F, Asrani SK, Ho C, Ovchinsky N, Poterucha J, et al. Patient Reported Outcomes in Cirrhosis: A Scoping Review of the Literature. *Hepatology*. 2017.
32. Younossi ZM, Guyatt G, Kiwi M, Boparai N, King D. Development of a disease specific questionnaire to measure health related quality of life in patients with chronic liver disease. *Gut*. 1999;45(2):295-300.
33. Hauser W, Schnur M, Steder-Neukamm U, Muthny FA, Grandt D. Validation of the German version of the Chronic Liver Disease Questionnaire. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2004;16(6):599-606.
34. Schulz KH, Kroencke S, Ewers H, Schulz H, Younossi ZM. The factorial structure of the Chronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ). *Qual Life Res*. 2008;17(4):575-84.
35. Gao F, Gao R, Li G, Shang ZM, Hao JY. Health-related quality of life and survival in Chinese patients with chronic liver disease. *Health Qual Life Outcomes*. 2013;11:131.
36. Kanwal F, Gralnek IM, Hays RD, Zeringue A, Durazo F, Han SB, et al. Health-related quality of life predicts mortality in patients with advanced chronic liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7(7):793-9.
37. Younossi ZM, Boparai N, Price LL, Kiwi ML, McCormick M, Guyatt G. Health-related quality of life in chronic liver disease: the impact of type and severity of disease. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(7):2199-205.
38. Gutteling JJ, de Man RA, Busschbach JJ, Darlington AS. Overview of research on health-related quality of life in patients with chronic liver disease. *Neth J Med*. 2007;65(7):227-34.
39. Kanwal F, Hays RD, Kilbourne AM, Dulai GS, Gralnek IM. Are physician-derived disease severity indices associated with health-related quality of life in patients with end-stage liver disease? *Am J Gastroenterol*. 2004;99(9):1726-32.
40. Marchesini G, Bianchi G, Amodio P, Salerno F, Merli M, Panella C, et al. Factors associated with poor health-related quality of life of patients with cirrhosis. *Gastroenterology*. 2001;120(1):170-8.
41. Zarit SH, Reever KE, Bach-Peterson J. Relatives of the impaired elderly: correlates of feelings of burden. *Gerontologist*. 1980;20(6):649-55.
42. Zarit SH, Todd PA, Zarit JM. Subjective burden of husbands and wives as caregivers: a longitudinal study. *Gerontologist*. 1986;26(3):260-6.
43. Adelman RD, Tmanova LL, Delgado D, Dion S, Lachs MS. Caregiver burden: a clinical review. *Jama*. 2014;311(10):1052-60.
44. Rha SY, Park Y, Song SK, Lee CE, Lee J. Caregiving burden and the quality of life of family caregivers of cancer patients: the relationship and correlates. *Eur J Oncol Nurs*. 2015;19(4):376-82.
45. Vahidi M, Mahdavi N, Asghari E, Ebrahimi H, Eivazi Ziaei J, Hosseinzadeh M, et al. Other Side of Breast Cancer: Factors Associated with Caregiver Burden. *Asian Nurs Res (Korean Soc Nurs Sci)*. 2016;10(3):201-6.
46. Gutierrez-Angel AM, Martinez-Juarez IE, Hernandez-Vanegas LE, Crail-Melendez D. Quality of life and level of burden in primary caregivers of patients with epilepsy: Effect of neuropsychiatric comorbidity. *Epilepsy Behav*. 2018;81:12-7.
47. Burke T, Hardiman O, Pinto-Grau M, Lonergan K, Heverin M, Tobin K, et al. Longitudinal predictors of caregiver burden in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based cohort of patient-caregiver dyads. *J Neurol*. 2018;265(4):793-808.
48. Geng D, Ou R, Miao X, Zhao L, Wei Q, Chen X, et al. Patients' self-perceived burden, caregivers' burden and quality of life for amyotrophic lateral sclerosis patients: a cross-sectional study. *J Clin Nurs*. 2017;26(19-20):3188-99.
49. Al-Rawashdeh SY, Lennie TA, Chung ML. Psychometrics of the Zarit Burden Interview in Caregivers of Patients With Heart Failure. *J Cardiovasc Nurs*. 2016;31(6):E21-e8.
50. Chandran V, Madi D, Chowta N, Ramapuram J, Bhaskaran U, Achappa B, et al. Caregiver Burden among Adults Caring for People Living with HIV/AIDS (PLWHA) in Southern India. *J Clin Diagn Res*. 2016;10(5):Oc41-3.
51. Perkins M, Howard VJ, Wadley VG, Crowe M, Safford MM, Haley WE, et al. Caregiving strain and all-cause mortality: evidence from the REGARDS study. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 2013;68(4):504-12.

52. Burton LC, Newsom JT, Schulz R, Hirsch CH, German PS. Preventive health behaviors among spousal caregivers. *Prev Med.* 1997;26(2):162-9.
53. Lilly MB, Robinson CA, Holtzman S, Bottorff JL. Can we move beyond burden and burnout to support the health and wellness of family caregivers to persons with dementia? Evidence from British Columbia, Canada. *Health Soc Care Community.* 2012;20(1):103-12.
54. Sullivan AB, Miller D. Who is Taking Care of the Caregiver? *J Patient Exp.* 2015;2(1):7-12.
55. Dauphinaud V, Ravier A, Novais T, Delphin-Combe F, Mouchoux C, Krolak-Salmon P. Risk Factors of Caregiver Burden Evolution, for Patients With Subjective Cognitive Decline or Neurocognitive Disorders: A Longitudinal Analysis. *J Am Med Dir Assoc.* 2016;17(11):1037-43.
56. Shrestha D, Rath S, Grover S, Taneja S, Duseja A, Chawla YK, et al. Factors Affecting Psychological Burden on the Informal Caregiver of Patients With Cirrhosis: Looking Beyond the Patient. *J Clin Exp Hepatol.* 2020;10(1):9-16.
57. Kunzler-Heule P, Beckmann S, Mahrer-Imhof R, Semela D, Handler-Schuster D. Being an informal caregiver for a relative with liver cirrhosis and overt hepatic encephalopathy: a phenomenological study. *J Clin Nurs.* 2016;25(17-18):2559-68.
58. Montagnese S, Bajaj JS. Impact of Hepatic Encephalopathy in Cirrhosis on Quality-of-Life Issues. *Drugs.* 2019;79(Suppl 1):11-6.
59. Han JW, Jeong H, Park JY, Kim TH, Lee DY, Lee DW, et al. Effects of social supports on burden in caregivers of people with dementia. *Int Psychogeriatr.* 2014;26(10):1639-48.
60. Lopez-Hartmann M, Wens J, Verhoeven V, Remmen R. The effect of caregiver support interventions for informal caregivers of community-dwelling frail elderly: a systematic review. *Int J Integr Care.* 2012;12:e133.
61. Bajaj JS, Ellwood M, Ainger T, Burroughs T, Fagan A, Gavis EA, et al. Mindfulness-Based Stress Reduction Therapy Improves Patient and Caregiver-Reported Outcomes in Cirrhosis. *Clin Transl Gastroenterol.* 2017;8(7):e108.
62. Group TW. Development of the World Health Organization WHOQOL-BREF quality of life assessment. The WHOQOL Group. *Psychol Med.* 1998;28(3):551-8.
63. Angermeyer C. KR, Matschinger H. Deutschsprachige Version der WHO Instrumente zur Erfassung von Lebensqualität WHOQOL-100 und WHOQOL-BREFM. *Z Med Psychol.* 2002(11):44-8.
64. Braun M, Scholz U, Hornung R, Martin M. [Caregiver burden with dementia patients. A validation study of the German language version of the Zarit Burden Interview]. *Z Gerontol Geriatr.* 2010;43(2):111-9.
65. Schreiner AS, Morimoto T, Arai Y, Zarit S. Assessing family caregiver's mental health using a statistically derived cut-off score for the Zarit Burden Interview. *Aging Ment Health.* 2006;10(2):107-11.
66. Young AL, Rowe IA, Absalom K, Jones RL, Downing A, Meader N, et al. The effect of Liver Transplantation on the quality of life of the recipient's main caregiver - a systematic review. *Liver Int.* 2017;37(6):794-801.
67. Sivanathan V, Kittner JM, Sprinzl MF, Weinmann A, Koch S, Wiltink J, et al. [Etiology and complications of liver cirrhosis: data from a German centre]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2014;139(36):1758-62.
68. Schuppan D, Schattenberg JM. Non-alcoholic steatohepatitis: pathogenesis and novel therapeutic approaches. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013;28 Suppl 1:68-76.
69. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(3):245-66.
70. Palmieri VO, Santovito D, Margari F, Lozupone M, Minerva F, Di Gennaro C, et al. Psychopathological profile and health-related quality of life (HRQOL) in patients with hepatocellular carcinoma (HCC) and cirrhosis. *Clin Exp Med.* 2015;15(1):65-72.
71. Zuberi BF, Memon AR, Afsar S, Qadeer R, Kumar R. Correlation of quality of life in patients of cirrhosis of liver with etiology and disease severity using disease-specific quality of life questionnaire. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2007;19(2):7-11.
72. Hareendran A, Devadas K, Sreesh S, Tom Oommen T, Varghese J, Lubina S, et al. Quality of life, caregiver burden and mental health disorders in primary caregivers of patients with Cirrhosis. *Liver Int.* 2020.
73. Hsu WC, Lin JH, Lin MH, Hsu HC, Shih WM. [Quality of Life of Primary Caregivers of Liver Cirrhosis Patients and Related Factors]. *Hu Li Za Zhi.* 2019;66(1):60-9.
74. Yanny B, Pham NV, Saleh H, Saab S. Approaches to Assessing Burden in Caregivers of Patients with Cirrhosis. *J Clin Transl Hepatol.* 2020;8(2):127-34.
75. Hagell P, Alvariza A, Westergren A, Arestedt K. Assessment of Burden Among Family Caregivers of People With Parkinson's Disease Using the Zarit Burden Interview. *J Pain Symptom Manage.* 2017;53(2):272-8.

76. Goris S, Klc Z, Elmal F, Tutar N, Takc O. Care Burden and Social Support Levels of Caregivers of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Holist Nurs Pract*. 2016;30(4):227-35.
77. Guyatt GH, Feeny DH, Patrick DL. Measuring health-related quality of life. *Ann Intern Med*. 1993;118(8):622-9.
78. Nagel M, Labenz C, Worns MA, Marquardt JU, Galle PR, Schattenberg JM, et al. Impact of acute-on-chronic liver failure and decompensated liver cirrhosis on psychosocial burden and quality of life of patients and their close relatives. *Health Qual Life Outcomes*. 2020;18(1):10.

8. Anhang

Fragebogen – CLDQ - D

		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 2 Wochen haben Sie an Blähungen gelitten?							
2	Wie oft während der letzten 2 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 2 Wochen hatten Sie Angstgefühle?							
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?							

		Immer (1)	Meistens (2)	Großteil der Zeit (3)	Einen Teil der Zeit (4)	Nur wenig (5)	Kaum (6)	Nie (7)
16	Wie oft während der letzten 2 Wochen haben Sie Unbehagen im Bauchraum verspürt?							
17	Wie oft während der letzten 2 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 2 Wochen konnten Sie nachts nicht schlafen?							
20	Wie oft während der letzten 2 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 2 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?							
26	Wie oft während der letzten 2 Wochen hatten Sie einen Juckreiz verspürt?							
27	Wie oft während der letzten 2 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?							

Fragebogen – WHOQOL-BREF

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.

		Sehr schlecht	Schlecht	Mittel-mäßig	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	Mittel-mäßig	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?					
5	Wie gut können Sie Ihr Leben genießen?					
6	Betrachten Sie Ihr Leben sinnvoll?					

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?					

		Überhaupt nicht	Eher nicht	Halbwegs	Überwiegend	Völlig
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	Mittel- mäßig	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	Un- zufrieden	Weder zufrieden noch un- zufrieden	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?					

		Sehr unzufrieden	Un- zufrieden	Weder zufrieden noch un- zufrieden	Zufrieden	Sehr zufrieden
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?					

WHOQOL-BREF Normwerte nach Angermeyer et al. (63)

	WHOQOL-BREF Domänen			
	Physisch	Psychisch	Sozial	Umwelt
Gesamt				
N	2052	2055	2048	2053
Mittelwert $\pm$ SD	76,93 $\pm$ 17,68	74,02 $\pm$ 15,68	71,83 $\pm$ 18,52	70,38 $\pm$ 14,17
Männer				
N	925	927	925	925
Mittelwert $\pm$ SD	78,84 $\pm$ 16,93	75,88 $\pm$ 14,72	72,34 $\pm$ 18,21	71,17 $\pm$ 14,28
Frauen				
N	1127	1128	1123	1128
Mittelwert $\pm$ SD	75,35 $\pm$ 18,13	72,49 $\pm$ 16,28	71,41 $\pm$ 18,78	69,73 $\pm$ 14,05

Fragebogen – Zarit Burden Interview

		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?					
10	Haben Sie das Gefühl, dass Ihre Gesundheit durch die Betreuung Ihres Angehörigen gelitten hat?					
11	Haben Sie das Gefühl, dass 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?					

		Nie (0)	Selten (1)	Manchmal (2)	Häufig (3)	Immer (4)
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 das 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?					

9. Danksagung

10. Tabellarischer Lebenslauf