

**Medizinische Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg**

**Validierung des Halleschen Prognoseindex zur Beurteilung der Überlebenszeit bei Patienten  
mit Leberzirrhose unter besonderer Berücksichtigung der Lebensqualität**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät

der Martin-Luther- Universität Halle-Wittenberg

von Elisabeth Fahr, geb. Wiberg

geboren am 21.07.1986 in Weimar

Betreuer: Prof. Dr. rer. nat. habil. J. Haerting

Gutachterin/Gutachter: Prof. Dr. rer. nat. habil. J. Haerting

PD Dr. med. C. Ripoll

Prof. Dr. med. T. Frieling (Krefeld)

14.01.2020

21.09.2020

## REFERAT

**Zielsetzung:** Die Prognose einer Leberzirrhose bildet die Basis ärztlicher Entscheidungen. Da herkömmliche prognostische Modelle zumeist empirische Parameter verwenden, wurde in den 80er Jahren der Hallesche Prognoseindex (HPI) mit einem statistischen Modell entwickelt. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den HPI an Hand einer unabhängigen multizentrischen, prospektiven Kohortenstudie zu validieren. Weiterhin sollte die Lebensqualität von Patienten mit Leberzirrhose als möglicher prognostischer Faktor untersucht werden.

**Methoden:** In die Prognosestudie wurden 140 Patienten eingeschlossen und über 5 Jahre nachbeobachtet. Die Datenakquise erfolgte primär durch Untersuchung und Befragung der Probanden, im weiteren Verlauf auch durch Nachforschungen bei den zuständigen Landesbehörden. Primärer Zielparameter war das Überleben der Probanden im Vergleich zum prognostizierten Überleben, sekundärer Zielparameter die prognostische Wertigkeit von Lebensqualität gemessen mit den Fragen zur Lebenszufriedenheit-Modulen (FLZ-M). Die Überlebensanalyse erfolgte mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode. Die Performances des HPI und des Child-Turcotte-Pugh (CTP)-Scores wurden mittels ROC-Kurven verglichen. Die Relevanz der Lebensqualität als prognosebeeinflussender Faktor wurde mittels Cox-Regressionsanalysen ermittelt.

**Ergebnisse:** 1) Die statistische Aussagekraft des CTP-Scores konnte in unserer Arbeit bestätigt werden. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied im Überleben zwischen den Schweregraden. Für den HPI ließ sich keine unterschiedliche Prognose zwischen den HPI-Kategorien nachweisen. 2) Patienten mit Leberzirrhose bewerten ihre Lebensqualität signifikant negativer als die Normalbevölkerung. Ein Zusammenhang zwischen der Prognosekategorie und der zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Prognosestudie gemessenen Lebensqualität ließ sich bei unseren Patienten nicht detektieren. Ebenso konnten wir in unserer Patientenkohorte keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Lebensqualität und der Überlebenswahrscheinlichkeit herstellen. Eine Integrierung der Lebensqualität in die untersuchten Prognose-Scores zur Steigerung der Aussagekraft erbrachte sowohl in Bezug auf den HPI als auch den CTP-Score, als etabliertem Score, keinen Benefit.

**Schlussfolgerung:** 1) Der HPI eignet sich im aktuellen Patientenkollektiv nicht um den Verlauf einer Leberzirrhose suffizient zu prognostizieren. Von einer Anwendung im klinischen Alltag muss somit abgeraten werden. 2) Eine Assoziation zwischen der Lebensqualität und der Überlebenswahrscheinlichkeit findet sich bei unserem Patientengut nicht. Somit muss ihre prädiktive Aussagekraft als irrelevant eingestuft werden.

Fahr, Elisabeth: Validierung des Halleschen Prognoseindex zur Beurteilung der Überlebenszeit bei Patienten mit Leberzirrhose unter besonderer Berücksichtigung der Lebensqualität, Halle (Saale), Univ., Med. Fak.; Diss., 76 Seiten, 2019

## INHALTSVERZEICHNIS

<b>ABKÜRZUNGEN</b> .....	<b>III</b>
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1 Leberzirrhose .....	1
1.1.1 Definition, Pathologie und Pathophysiologie .....	1
1.1.2 Epidemiologie.....	1
1.1.3 Ätiologie .....	1
1.1.4 Diagnostik.....	2
1.1.5 Die kompensierte Leberzirrhose .....	3
1.1.6 Die dekompenzierte Leberzirrhose.....	3
1.1.7 Prognose der Leberzirrhose .....	6
1.2 Lebensqualität.....	9
1.2.1 Definition.....	9
1.2.2 Messbarkeit der Lebensqualität.....	10
<b>2 Zielstellung</b> .....	<b>12</b>
<b>3 Material und Methoden</b> .....	<b>13</b>
3.1 Design der Prognosestudie Leberzirrhose .....	13
3.2 Ziele der Studie .....	13
3.3 Patientenrekrutierung und Studienverlauf.....	14
3.4 Messinstrumente .....	16
3.4.1 Fragebögen .....	16
3.4.2 Berechnung der Scores .....	17
3.5 Probleme der Prognosestudie Leberzirrhose .....	18
3.6 Statistik.....	18
<b>4 Ergebnisse</b> .....	<b>19</b>
4.1 Patientencharakteristik.....	19
4.2 Überlebensanalysen: Vorhersagekraft von CTP und HPI im Vergleich .....	24
4.3 Cox-Regression: Vorhersagekraft von CTP und HPI im Vergleich .....	28
4.4 ROC-Kurven: Vorhersagekraft von CTP und HPI im Vergleich .....	29
4.5 Lebensqualität: Studienpopulation und Normalbevölkerung im Vergleich .....	33
4.6 Lebensqualität in Abhängigkeit vom Schweregrad der Erkrankung.....	35
4.7 Lebensqualität als prognose-beeinflussender Faktor .....	38
<b>5 Diskussion</b> .....	<b>41</b>
5.1 Epidemiologische Daten.....	41

5.2	Validität des Halleschen Prognoseindex .....	42
5.3	Auswirkung des Schweregrades der Erkrankung auf die Lebensqualität .....	45
5.4	Lebensqualität als prognosebeeinflussender Parameter .....	48
5.5	Limitationen dieser Studie .....	50
5.6	Ausblick .....	51
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>53</b>
	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>55</b>
	<b>THESEN .....</b>	<b>64</b>
	<b>ANLAGEN .....</b>	<b>66</b>
	<b>EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG .....</b>	<b>III</b>

## ABKÜRZUNGEN

ALT	Alanin-Aminotransferase
AUC	Area under the curve
CLDQ	Chronic Liver Disease Questionnaire
CTP	Child-Turcotte-Pugh
et al.	et alii/ aliae
FLZ-M	Fragen zur Lebenszufriedenheit-Module
GGT	Gamma-Glutamyltransferase
HE	Hepatische Enzephalopathie
HPI	Hallescher Prognoseindex
INR	International Normalized Ratio
MELD	Model of End stage Liver Disease
ROC	Receiver operating characteristics
SBP	Spontan bakterielle Peritonitis
SF-36	Short Form (36) Gesundheitsfragebogen
TIPS	Transjugulärer intrahepatischer portsystemischer Shunt

# **1 Einleitung**

## **1.1 Leberzirrhose**

### **1.1.1 Definition, Pathologie und Pathophysiologie**

Die Leberzirrhose repräsentiert das Endstadium verschiedenster, mit einer progredienten Leberfibrose einhergehender, Lebererkrankungen. Sie ist charakterisiert durch einen zunehmenden Untergang von Leberzellen, in deren Folge es zu einer zunehmenden Bindegewebsvermehrung mit Ausbildung von fibrösen Septen und Regeneratknotten auf dem Boden einer chronischen Entzündungsreaktion kommt. Ursächlich für die fortschreitende Fibrosierung ist eine vermehrte Expression der Extrazellulärmatrix, welche sich vor allem im Disse-Raum ablagert und zu einer Pseudobasalmembran verdichtet. Diese behindert den Austausch von Nährstoffen und Makromolekülen zwischen dem Blut und den Hepatozyten, was den Funktionsverlust der Leber wesentlich beeinflusst. Schlüsselereignis für die Entwicklung einer hepatischen Fibrosierung ist die Aktivierung der hepatischen Sternzellen, welche Hauptproduzenten der Extrazellulärmatrix sind und so die o.g. Veränderungen initiieren. Während bei der Leberfibrose die Läppchenstruktur initial noch intakt erscheint, zeichnet sich die Leberzirrhose durch eine vollständige Zerstörung der Gewebearchitektur aus. Meist entwickelt sie sich über einen Zeitraum von mehreren Jahren. In ihrem Spätstadium ist sie nur wenig reversibel (1).

### **1.1.2 Epidemiologie**

Schätzungen zufolge leben in Deutschland circa 1 Million Menschen mit Leberzirrhose (2). Davon versterben rund 19.000 Patienten pro Jahr an ihrer Grunderkrankung, was 2,2 % aller Todesfälle ausmacht (3). Es ist jedoch davon auszugehen, dass die Dunkelziffer weit höher liegt. So wird in europäischen Obduktionsstudien von einer Prävalenz der Leberzirrhose zwischen 5% für Dänemark und 10% für Italien ausgegangen (4, 5), wobei die Leberzirrhose bei jeder zweiten Obduktion eine Erstdiagnose war.

### **1.1.3 Ätiologie**

In den Industrienationen finden sich Leberzirrhosen überwiegend auf dem Boden eines chronischen Alkoholabusus, einer Nicht alkoholischen Steatohepatitis, chronischer viraler

Hepatitisen oder einer Hämochromatose. Seltener sind Autoimmunhepatitisen, eine primär sklerosierende Cholangitis, eine primäre oder sekundäre biliäre Zirrhose, Medikamente, ein Morbus Wilson, ein Alpha-1-Antitrypsinmangel, Infektionen, wie zum Beispiel eine Syphilis oder Schistosomiasis, eine chronische Rechtsherzinsuffizienz oder die Veno-occlusive-disease ursächlich für die Entwicklung einer Leberzirrhose (6).

#### **1.1.4 Diagnostik**

Die klinische Manifestation einer Leberzirrhose reicht von kompletter Symptomlosigkeit über unspezifische Symptome wie Müdigkeit, Abgeschlagenheit und Gewichtsverlust bis hin zu Symptomen einer hepatischen Dekompensation mit Ikterus, Ösophagusvarizenblutung, Aszites und HE (hepatischer Enzephalopathie). Im Rahmen der klinischen Untersuchung fallen häufig ein Ikterus, Spider naevi, eine Gynäkomastie, Aszites, eine Splenomegalie, ein Palmarerythem, Trommelschlegelfinger oder ein Flattertremor auf. Laborchemische Auffälligkeiten können ein erhöhtes Bilirubin, abnormale Aminotransferasen, eine erhöhte alkalische Phosphatase sowie eine erhöhte GGT (Gamma-Glutamyltransferase), eine verlängerte Prothrombinzeit beziehungsweise einen erhöhten INR (International Normalized Ratio), eine Hyponatriämie, eine Hypoalbuminämie und eine Thrombozytopenie beinhalten (7). Die Wertigkeit klinischer Befunde und laborchemischer Parameter wurde unter anderem auch im Rahmen einer großen Metaanalyse von 86 Publikationen untersucht. Dabei erreichten ein Caput medusae, eine Enzephalopathie, Aszites oder Spider naevi eine Spezifität von 90% bei einer Sensitivität von 45%. Unter den Laborparametern wies die Thrombozytenzahl neben einem erhöhten INR oder einem verminderten Albumin mit einer Spezifität von 88% und einer Sensitivität von 74% die größte diagnostische Wertigkeit auf (8). Zusätzlich zu den o.g. indirekten Serummarkern existieren direkte Serummarker, welche die vermehrte Ablagerung der Extrazellulärmatrix widerspiegeln und von denen einige zu praktikablen Testsystemen weiterentwickelt wurden. So ist zum Beispiel der FibroTest, welcher Alpha-2-Makroglobulin, Haptoglobin, Apolipoprotein A1, Bilirubin, GGT, ALT (Alanin-Aminotransferase), Alter und Geschlecht kombiniert, validiert (9).

Besteht bei einem Patienten klinisch oder laborchemisch der Verdacht auf eine Leberzirrhose sollte eine Sonografie des Abdomens durchgeführt werden. Die Sonografie der Leber als diagnostisches Werkzeug weist eine Spezifität von circa 97%, eine Sensitivität von circa 33% und eine akzeptable Interobserver-Variabilität auf und kann eine Leberzirrhose bei gleichzeitigem Vorliegen von klinischen und laborchemischen Auffälligkeiten beweisen (10).

Nicht-invasive Verfahren wie der FibroScan und der Acoustic Radiation Force Impulse gewinnen bei uncharakteristischen Sonografiebefunden zunehmend an Bedeutung, da sie gut praktikabel sind und eine hohe diagnostische Wertigkeit aufweisen (1). Da der Informationsgewinn durch zusätzliche bildgebende Verfahren wie Computertomographie, Magnetresonanztomographie und Szintigrafie eher zu vernachlässigen ist, sollten sie nicht routinemäßig zum Einsatz kommen. Trotz der aussagekräftigen Labor- und bildgebenden Diagnostik stellt die Leberbiopsie im klinischen Alltag weiterhin den Goldstandard dar, wenn das exakte Krankheitsstadium erfasst werden soll oder eine Klärung der Ätiologie erforderlich ist. Sie kann perkutan, transjugulär oder laparoskopisch erfolgen (3). Schwerwiegende Komplikationen wie etwa eine lebensbedrohliche Blutung sind relativ unwahrscheinlich (11).

#### **1.1.5 Die kompensierte Leberzirrhose**

Eine kompensierte Zirrhose liegt vor, wenn laborchemische, bildgebende und/oder histologische Merkmale einer Leberzirrhose gegeben sind, aber noch keine Komplikationen im Sinne von Aszitesbildung, Ösophagusvarizenblutungen oder einer HE existieren. Eine Diagnosestellung im kompensierten Stadium ist selten. Bei 75% der Patienten bestehen im Rahmen der Erstdiagnose bereits Komplikationen (12). Um den Übergang von einem kompensiertem zu einem dekompenzierten Stadium frühzeitig zu erkennen, sind engmaschige Kontrolluntersuchungen notwendig. So sollen alle 6 Monate eine klinische Untersuchung, laborchemische Tests und eine Sonografie des Abdomens durchgeführt werden (13). Alle 2-3 Jahren sollte eine Gastroskopie zum Varizen-Screening erfolgen (14). Zur Vermeidung einer Progression des zirrhotischen Umbaus sind eine konsequente Therapie der Grunderkrankung (15), eine Anpassung des Lebensstils (16) sowie ein umfassender Impfschutz zur Prophylaxe von Infektionskrankheiten unabdingbar (17).

#### **1.1.6 Die dekompenzierte Leberzirrhose**

Durch den fortschreitenden Umbau des Leberparenchyms kommt es zur Entwicklung einer portalen Hypertension, welche durch einen Druck von mind. 10 bis 12 mmHg in der Vena portae charakterisiert ist. Der Pfortaderhochdruck kennzeichnet den Übergang von einer kompensierten zu einer dekompenzierten Leberzirrhose und geht mit der Entwicklung von Varizenblutungen, Aszites, einer HE und somit mit einer Verschlechterung der Prognose einher (18).

Meist sind bei Erstdiagnose einer portalen Hypertonie bereits Ösophagusvarizen nachweisbar. Das Risiko für Varizenblutungen beträgt zwischen 5 und 15% mit einer Letalität von 20-30%. In 60-80% der Fälle ist mit einer Rezidivblutung innerhalb eines Jahres zu rechnen. Daher kommen der Prophylaxe von Blutungen mittels Gabe eines nichtselektiven Betablockers zur Reduzierung des Herzzeitvolumens und zur Verminderung des portovenösen Einstroms sowie der endoskopischen Varizenligatur eine hohe Bedeutung zu. Bei akuten Varizenblutungen kommen frühzeitig Vasopressin-Analoga zur Senkung des Pfortaderflusses und endoskopische Maßnahmen im Sinne von Ligaturbehandlungen oder einer Sklerotherapie zum Einsatz. Bei Versagen dieser Maßnahmen besteht die Indikation zum Legen einer Ballontamponade oder eines selbst expandierenden Stents. Weiterhin muss über die Anlag eines TIPS (transjugulären intrahepatischen portsystemischen Shunts) diskutiert werden. In jedem Fall muss frühzeitig eine antibiotische Prophylaxe eingeleitet werden. Zur Prophylaxe von Rezidivblutungen finden medikamentöse (nichtselektive Betablocker), endoskopische (Varizenligatur) und operative Shuntverfahren Einsatz, wobei die TIPS-Anlage bei erhöhtem Risiko für die Entwicklung einer HE eine Reservestrategie darstellt (2).

Eine weitere Folge der portalen Hypertension ist die Aszitesbildung, welche bei circa 60% der Zirrhosepatienten auftritt (19). Die 1-Jahres-Mortalität liegt bei circa 40%. Therapeutisch empfiehlt sich eine Natrium- und Flüssigkeitsrestriktion. Weiterhin finden Diuretika (Aldosteronantagonisten und Schleifendiuretika) Einsatz. Kommt es unter diesen Maßnahmen zu Komplikationen oder einer fehlenden Aszitesmobilisierung, besteht ein therapierefraktärer Aszites, welcher wiederholte großvolumige Aszitespunktionen oder eine TIPS-Anlage notwendig macht, wobei diese nach Prüfung möglicher Kontraindikationen regelmäßigen Aszitespunktionen überlegen ist. Kommt es zu einer Infektion des Aszites ohne erkennbare Ursache liegt eine SBP (Spontan bakterielle Peritonitis) vor. Diese muss zeitnah antibiotisch therapiert werden, wobei bei einer unkomplizierten SBP orale Chinolone und bei einer komplizierten SBP vorwiegend intravenöse Cephalosporine der dritten Generation in Kombination mit Albumin zum Einsatz kommen. Die Therapie muss über mindestens 5 Tage erfolgen und mit einem Abfall der Zellzahl im Aszites um mind. 25 % in 3 Tagen einhergehen, da anderenfalls eine Therapieeskalation notwendig ist. Nach Therapieende sollte eine Sekundärprophylaxe mit einem Chinolon oder Trimethoprim erfolgen.

Circa 20 % aller Leberzirrhotiker mit Aszites entwickeln im Laufe eines Jahres ein hepatorenales Syndrom. Ursächlich für diese funktionelle, potenziell reversible renale Dysfunktion sind die portale Hypertension, eine periphere Vasodilatation und eine Reduktion des Blutvolumens mit Stimulation des Renin-Aldosteron-Systems sowie des sympathischen

Nervensystems, was über die Natrium- und Flüssigkeitsretention zur Aszitesbildung und einem hepatorenalem Syndrom führt. Es wird vermutet, dass weitere Faktoren, wie eine SBP, Aszitespunktionen ohne Albuminsubstitution, nephrotoxische Medikamente und oder gastrointestinale Blutungen ein hepatorenales Syndrom triggern können (20). Ein hepatorenales Syndrom liegt bei einer bekannten Leberzirrhose mit Aszites, einem Serumkreatinin  $> 1,5$  mg/dl, ausbleibender Besserung des Kreatinins nach 2 Tagen Diuretikaabstinenz und Volumengabe, fehlenden Schockzeichen, fehlender Einnahme nephrotoxischer Substanzen sowie fehlender Proteinurie, Mikrohämaturie und unauffälligem sonografischem Befund vor (21). Das hepatorenale Syndrom Typ I beschreibt eine akute Verschlechterung der Leberfunktion mit Entwicklung einer Oligo- oder Anurie und einer Mortalität von 80% innerhalb eines Monats, während sich die Nierenfunktion beim hepatorenalen Syndrom Typ II langsamer verschlechtert und insgesamt eine günstigere Prognose besteht (22). Die einzige kurative Therapiemaßnahme stellt eine Lebertransplantation dar. Als überbrückende Maßnahmen kommen eine Therapie mit Vasokonstriktoren in Kombination mit Albumin oder eine TIPS-Anlage in Frage (23).

Bei 50 % aller Zirrhosepatienten kommt es im Krankheitsverlauf zur Entwicklung einer HE. Ursächlich ist eine gesteigerte Metabolisierung von Ammoniak zu Glutamin in den Astrozyten, was ein Gliaödem verursacht. Die Diagnostik basiert auf klinischen Scores, neuropsychologischen Tests wie den Papier-Bleistift-Tests und neurophysiologischen Testverfahren wie der Flimmerfrequenzanalyse (24). Die HE wird nach den West Haven-Kriterien in 5 Grade eingeteilt, wobei im Stadium 0 gering ausgeprägte motorische und kognitive Defizite vorliegen, die sich bis zum komatösen Patienten im Stadium 4 steigern (25). Zum Ausschluss einer sekundären Genese der HE muss nach Diagnosestellung eine gastrointestinale Blutung, eine SBP, eine Exsikkose oder ähnliches ausgeschlossen werden. In der Therapie der manifesten HE finden das Disaccharid Lactulose oral oder als Einlauf, eine intravenöse Therapie mit verzweigtkettigen Aminosäuren und das nicht resorbierbare Antibiotikum Rifaximin Einsatz, wobei sich insbesondere Lactulose sowie Rifaximin auch zur Sekundärprophylaxe eignen (24). Die Lebertransplantation gehört in der Therapie der dekompensierten Leberzirrhose zum Mittel der letzten Wahl (26).

### 1.1.7 Prognose der Leberzirrhose

Da der Übergang von einem kompensierten zu einem dekompenzierten Stadium mit einer Reduktion der Überlebenswahrscheinlichkeit einhergeht, wurden zur Differenzierung der Prognose diverse Indizes entwickelt (27).

Dabei stellt der 1964 publizierte CTP-Score die in Klinik und Praxis am häufigsten verwendete Klassifikation dar (28). Der CTP-Score bestand initial aus den Variablen Serum-Bilirubin, Serum-Albumin, Vorhandensein und Ausmaß von Aszites und hepatischer Enzephalopathie sowie dem Ernährungsstatus. 1973 wurde er von Pugh et al. modifiziert, in dem der Ernährungsstatus durch den INR-Wert ersetzt und der Albuminwert angepasst wurde (29, 30). Zur Berechnung des CTP-Scores werden die Einzelwerte der genannten Variablen addiert und dem jeweiligen Krankheitsstadium zugeordnet. Es werden drei Stadien unterschieden CHILD A bei einem Score von 5 bis 6 Punkten, CHILD B bei 7 bis 9 Punkten und CHILD C bei 10 oder mehr Punkten. Das jeweilige Krankheitsstadium gibt Hinweise auf die Überlebenswahrscheinlichkeit. So liegt das 1-Jahres-Überleben im Stadium CHILD A bei circa 90%, im Stadium CHILD B bei circa 80% und im Stadium CHILD C bei etwa 45% (12).

Tabelle 1: Kriterien des CTP-Scores

Kriterium	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte	Einheit
Serum-Bilirubin (gesamt)	<2,0	2,0-3,0	>3,0	mg/dl
Serum-Albumin	>3,5	2,8-3,5	<2,8	g/dl
INR	<1,7	1,7-2,2	>2,2	
Aszites	Keiner	Kontrolliert	Refraktär	
HE	Keine	Stadium I-II	Stadium III-IV	

Wie wertvoll der CTP-Score als Mortalitätsprädiktor ist, konnte er in zahlreichen Studien beweisen, in denen seine AUCs zumeist bei Werten über 0,7 lagen. Dabei gelingt es sowohl den Einzelfaktoren als auch den kontinuierlichen Punktwerten und den Stadien die Mortalität präzise vorherzusagen (31, 32, 33, 34).

Nachteile des CTP-Scores sind die kategoriale Einteilung der Variablen, die Einbindung subjektiver Variablen, die fehlende Gewichtung der Einzelfaktoren sowie deren therapeutische Beeinflussbarkeit. So konnten Durand et al. nachweisen, dass die Verwendung kategorialer Variablen zu einem Informationsverlust führt. Da alle Patienten mit einem Serum-Bilirubin >

3,0 mg/dl, einem Serum-Albumin  $< 2,8$  g/dl oder einem INR  $> 2,2$  unabhängig vom tatsächlichen Wert 3 Punkte erhalten, unterscheidet der CTP-Score im Endstadium der Leberzirrhose weniger gut und ordnet alle Patienten Stadium C zu. Problematisch ist ebenso die Subjektivität der Aszitesbewertung sowie der Beurteilung der hepatischen Enzephalopathie, welche je nach Untersucher das Scoreergebnis nachhaltig beeinflussen kann. Weiterhin kann durch die schnell veränderbaren Parameter des CTP-Scores, welche durch entsprechende therapeutische Maßnahmen beeinflusst werden können, kein langfristiges Ergebnis prognostiziert werden (29, 33, 35).

Ein weiterer Score zur Beurteilung der Krankheitssituation von Zirrhosepatienten ist der 2002 von dem United Network for Organ Sharing etablierte MELD-Score (36). Im Gegensatz zum CTP-Score basiert dieser auf einer mathematischen Regressionsanalyse, wobei die eingehenden Variablen ebenfalls empirisch ausgewählt wurden. In die Berechnung des Scores gingen letztendlich die Variablen Serum-Kreatinin, Bilirubin und INR ein, subjektive Faktoren wurden eliminiert. Obwohl die Objektivität des Scores scheinbar von Vorteil ist, wird die Schwere der individuellen Beeinträchtigung insbesondere bei Patienten mit schwerer HE oder Aszites häufig unterschätzt (37).

Da der CTP-Score nicht auf einer systematischen Analyse prognostischer Faktoren, sondern allein auf der Basis klinischer Erfahrungen basiert, wohingegen der MELD-Score Schwächen in der Wiedergabe des klinischen Bildes aufweist, wurde an der Martin-Luther-Universität der HPI mittels multivariater statistischer Modelle entwickelt. Dabei wurden im Rahmen einer semiprosppektiven Studie 62 anamnestische Angaben, Untersuchungsbefunde, Laborparameter und morphologische Ergebnisse auf ihren Zusammenhang mit der Überlebenszeit geprüft. Die Daten dazu wurden im Rahmen einer von 1969 bis 1974 an der Martin-Luther-Universität durchgeführten Studie mit 1102 Probanden gewonnen. Die 93 dabei rekrutierten Zirrhosepatienten wurden anschließend bis zum Tod oder zum Ausscheiden aus der Studie nachverfolgt. Insgesamt konnten mit Hilfe uni- und bivariater Analysen, Diskriminanzanalysen und logistischer Regression 30 Variablen identifiziert werden, die mit der Prognose der analysierten Patienten statistisch assoziiert waren. Dabei handelte es sich um ein morphologisches Kriterium, 13 klinische Befunde und 16 Laborparameter. Anschließend wurden diese mit dem Proportional-Hazard-Modell auf Redundanz für die Prognoseaussage untersucht. Nach Elimination der nicht-signifikanten Merkmale, verblieben letztendlich 11 nichtredundante Variablen, für welche Regressionskoeffizienten ermittelt werden konnten.

Tabelle 2: Parameter des HPI

<b>Merkmal</b>	<b>Kovariabel: Codierung bzw. Maßeinheit</b>	<b>Regressionskoeffizient <math>\beta</math></b>
Leberdiagnose	1 = kleinknotige, nicht alkoholische Leberzirrhose 2 = sonstige Leberzirrhosen	-0,9699
Bewusstseinszustand	0 = keine hepatische Enzephalopathie 1 = hepatische Enzephalopathie	-0,5572
Spider naevi	0 = keine Spider naevi 1 = Spider naevi	0,9635
Hämatokrit	%	4,8837
Thrombozyten	Gpt/l	-0,0158
Quick	%	-0,0206
Serum-Albumin	g/l	-0,1164
GGT	nmol/l	0,0001
Cholesterol	mmol/l	-0,4183
Immunglobulin A	g/l	0,0948
Kalium	mmol/l	1,279

Durch Multiplikation der Variablen mit dem dazugehörigen Koeffizienten ergibt sich in der Summe aller Produkte der Hallesche Prognoseindex:

$$\text{HPI} = \sum (A \times \text{Regressionskoeffizient})$$

A: Zahlencode für klinische Parameter beziehungsweise numerischer Wert des Laborwertes

Entsprechend des Prognoseindex kann der Patient der Risikogruppe 1, 2 oder 3 zugeordnet werden. Bei Einordnung in die Risikogruppe 1 haben die Patienten eine gute Prognose und zu 89% eine geschätzte Überlebenszeit von mehr als 5 Jahren. Von den Patienten der Risikogruppe 3, welche mit einer schlechten Prognose assoziiert ist, versterben mutmaßlich 54% innerhalb eines Jahres nach Diagnosestellung.

Tabelle 3: Risikogruppen des HPI

Risikogruppe	Prognoseindex	Prognose	Geschätzte Überlebenszeit
1	< -4	gut	> 5 Jahre
2	-2 bis -4	intermediär	1 bis 5 Jahre
3	> -2	schlecht	< 1 Jahr

Es ist davon auszugehen, dass der HPI, welcher wie bereits erläutert auf der Coxschen Proportional Hazards Regressionsanalyse beruht, einem empirischen Score wie dem CTP-Score überlegen ist (38). Ob er dieser Anforderung tatsächlich gerecht wird, soll im Zuge der vorliegenden Arbeit kritisch geprüft werden.

## 1.2 Lebensqualität

### 1.2.1 Definition

Die Anzahl jüngst veröffentlichter Publikationen belegt die Tatsache, dass die Thematik „Lebensqualität“ zunehmend Gegenstand kritischer Auseinandersetzungen wird (39). Auch wenn keine allgemein akzeptierte Definition von Lebensqualität existiert, versuchen verschiedene Modelle ihren multidimensionalen Charakter zu erfassen. So definierte die World Health Organization Lebensqualität als „die Vorstellung eines Individuums von seiner Stellung im Leben in Zusammenhang mit der Kultur und dem Wertesystem, in dem es lebt, und in Beziehung zu seinen Zielen, Normen und Belangen“, was die sechs großen Bereiche körperliche Gesundheit, seelischer Zustand, Unabhängigkeitsgrade, soziale Beziehungen, Umgebungsmerkmale und spirituelle Belange beinhaltet (40). Ferrans hebt die Fähigkeit ein normales Leben zu führen, Glück beziehungsweise Zufriedenheit, Erreichen persönlicher Ziele, die Fähigkeit ein sozial nützliches Leben zu führen und körperliche beziehungsweise geistige Fähigkeiten als unabdingbar für eine Definition von Lebensqualität hervor (41). Es ist anzuerkennen, dass Lebensqualität subjektiv ist, auf der Selbstbeschreibung der Patienten basiert und sich wandelt beziehungsweise dynamisch ist, was eine Messung kompliziert gestaltet (42).

### 1.2.2 Messbarkeit der Lebensqualität

In der Vergangenheit erfolgte die Beurteilung einer erfolgreichen Therapie an der krankheitsfreien Überlebenszeit, dem Ansprechen der Erkrankung und der Gesamtüberlebenszeit (43). Da in den letzten Jahren vermehrt erkannt wurde, dass dies die tatsächlichen Auswirkungen auf den Patienten nur unzureichend widerspiegelt, konzentrierte sich die Wissenschaft zunehmend auf das Assessment von Lebensqualität als Messgröße für das Outcome (44). Bei der Lebensqualitätsmessung müssen die Instrumente die Kriterien Reliabilität, Validität und Sensibilität erfüllen. Die Reliabilität stellt sicher, dass bei wiederholten Messungen und unverändertem Zustand das gleiche Ergebnis herauskommt. Validität bedeutet, dass der Test tatsächlich das misst, was er zu messen vorgibt. Sensibilität beschreibt die Fähigkeit, bedeutsame Veränderungen herauszufiltern (45). Insgesamt besteht eine ausgeprägte Uneinigkeit über das optimale Design der Messinstrumente und ihren qualifizierten Einsatz. So bestehen Kontroversen in Bezug auf die Überlegenheit allgemeiner gegenüber spezifischen Messinstrumenten, den Einsatz eines einzelnen Messverfahrens gegenüber einer Batterie von Fragebögen, den Einsatz dimensionsbezogener Punktwerte im Vergleich zu einer Gesamtpunktzahl, den Nutzen von Instrumenten, welche der Befragte allein ausführt gegenüber Anwendungen durch Dritte, die Verwendung quantitativer oder qualitativer Tests sowie einzeitige verglichen mit mehrzeitigen Messungen. Jedes dieser Assessments weist vor und Nachteile auf. Generell gilt jedoch, dass das angewendete Modul einfach anwendbar, verständlich, zu bewerten und vergleichbar sein sollte (46).

In der vorliegenden Arbeit fand der FLZ-M, welcher von Peter Herschbach und Gerhard Henrich entwickelt wurde Anwendung. Diese Module wurden seit 1986 in mehreren Entwicklungsphasen im Sinn eines mehrdimensionalen Selbsteinschätzungsverfahrens konzipiert. Aktuell existieren Module zur allgemeinen Lebenszufriedenheit, zur Zufriedenheit mit der Gesundheit, zu gastrointestinalen Störungen, zum Hypopituitarismus, zur Mukoviszidose und weiteren Lebensbereichen, wobei in der vorliegenden Arbeit auf die Module zur allgemeinen Lebenszufriedenheit, der allgemeinen Gesundheit und zu den gastrointestinalen Störungen Bezug genommen wird. Jedes Modul beinhaltet acht Items, die nach Wichtigkeit und Zufriedenheit in fünfstufigen Skalen beantwortet werden. Anschließend werden die Zufriedenheitswerte mit den Wichtigkeitswerten verknüpft und zu einem Summenwert addiert. Die Bearbeitung des Tests dauert zwischen 5-10 Minuten. Die Test-Retest-Reliabilität liegt bei  $r = 0,87$  beziehungsweise  $0,85$ . Die Konstrukt- und diskriminative Validität ist belegt. Es liegen Vergleichsdaten von 10.887 Patienten und 6.614 Gesunden für

das FLZ-M Allgemeine Lebenszufriedenheit und 10.167 Patienten und 1.537 Gesunden für das FLZ-M Gesundheit vor (47).

## 2 Zielstellung

Die eingangs genannten Fakten veranschaulichen die Präsenz, Relevanz und Problematik der Thematik. Umso notwendiger erscheint eine korrekte Voraussage der Prognose: Zum einen auf individueller Ebene im Sinne des informierten Patienten, zum anderen auf gesellschaftlicher Ebene im Sinne einer bedarfsadaptierten Ressourcenallokation im Gesundheitswesen. Da die etablierten Prognoseindices in der Kritik stehen diesem Anspruch nicht in ausreichendem Maße gerecht zu werden, wurde der HPI entwickelt. Nachdem dieser im Vorfeld bereits mehrfach retrospektiv validiert wurde, stand eine prospektive Überprüfung bislang aus. Diese ist nun Gegenstand der vorliegenden Dissertation. Dabei wurde im Rahmen einer multizentrischen, prospektiven Studie untersucht, ob es mit dem HPI möglich ist- unabhängig von der behandelnden Klinik, der Ätiologie oder anderen Einflussfaktoren- eine Prognose abzuschätzen. Ob und inwieweit die Validität des HPI gegeben ist, wird durch einen direkten Vergleich mit der Überlebenszeit der Studienteilnehmer und einen indirekten Vergleich mit der CTP-Klassifikation ermittelt. Der CTP-Score dient weltweit als Standard zur Abschätzung der Prognose von Leberzirrhosepatienten, weshalb neue prognostische Modelle an ihm gemessen werden sollten. Da möglicherweise klinische Befunde und Laborparameter nicht allein maßgeblich für die Prognose von Leberzirrhosepatienten sind und es denkbar wäre, dass die Lebensqualität ebenfalls eine Rolle für den Krankheitsverlauf spielt, erfolgte im Rahmen der Studie ebenso eine Berücksichtigung von Lebensqualitätsdaten, welche mit Hilfe des FLZ-M (Fragen zur Lebenszufriedenheit-Module) ermittelt wurden. Ziel dieser Arbeit soll daher auch eine Überprüfung des Einflusses der Lebensqualität auf die Prognose sein. Sollte sie neben den medizinischen Parametern einen gesonderten Einflussfaktor darstellen, könnte die Einbeziehung der Lebensqualität in den Index die Vorhersagegenauigkeit verbessern.

### **3 Material und Methoden**

#### **3.1 Design der Prognosestudie Leberzirrhose**

Die Prognosestudie Leberzirrhose wurde als multizentrische, prospektive Kohortenstudie konzipiert. Der multizentrische Ansatz der Studie wurde gewählt, um allgemeingültige epidemiologische Daten zu gewinnen, die nicht durch ein selektioniertes Patientengut verfälscht sind. Da der untersuchte Studienzeitraum zeitlich nach dem Beginn der Studie liegt, handelt es sich beim Studiendesign um eine prospektive Studie. Die Aktualität der somit eruierten Daten ermöglicht eine Nachforderung laborchemischer und klinischer Parameter und dient somit der Vermeidung potenzieller Fehlstellen. Die Charakteristik einer Kohortenstudie erfüllt die Prognosestudie Leberzirrhose, da die Erhebung der Daten zu mehreren Zeitpunkten mit denselben Probanden erfolgte. Auf diese Art und Weise gelingt es intra- und interindividuelle Veränderungen zu erfassen, was die Aussagekraft der Studie positiv beeinflusst. Die Studie wurde am 16.10.2000 von der Ethikkommission der Sächsischen Landesärztekammer genehmigt. Ethische Standards fanden im Studienprotokoll eine intensive Berücksichtigung.

#### **3.2 Ziele der Studie**

Primäres Ziel der Prognosestudie Leberzirrhose war die Validierung des HPI. Dieser war im Vorfeld bereits mehrfach retrospektiv validiert worden, eine prospektive Überprüfung stand zum Studienbeginn noch aus. Somit wurde in der Studie untersucht, ob es mit dem HPI möglich ist die Prognose von Zirrhosepatienten verlässlich vorauszusagen. Dazu wurde die Überlebenszeit der Probanden mit der durch den HPI prognostizierten Überlebenszeit verglichen und der Grad ihrer Übereinstimmung geprüft. Da der CTP-Score bis zum heutigen Tag in Klinik und Praxis als Standard gilt, an dem sich die Performance neuer Prognoseindices orientieren sollte, erfolgte weiterhin ein direkter Vergleich mit dem CTP-Score.

Da für die Prognose der Leberzirrhose-Patienten möglicherweise nicht nur laborchemische und klinische Befunde eine Rolle spielen, sondern die subjektiv-empfundene Lebensqualität der Patienten ebenfalls einen entscheidenden Einflussfaktor darstellen könnte, war es ein weiteres Ziel der Prognosestudie die Auswirkung der Lebenszufriedenheit auf das Überleben der teilnehmenden Probanden zu untersuchen. Für den Fall eines signifikanten Zusammenhangs zwischen der Lebensqualität und dem tatsächlichen Überleben der Patienten sollten die

subjektiven Angaben der Patienten zu ihrer Lebensqualität in den Prognoseindex integriert werden, um so seine Vorhersagegenauigkeit zu optimieren.

### 3.3 Patientenrekrutierung und Studienverlauf

An der Patientenrekrutierung der Prognosestudie Leberzirrhose nahmen das Helios-Klinikum Aue, das Helios-Klinikum Berlin, das Helios-Klinikum Blankenhain, das Helios-Klinikum Borna, das Helios-Klinikum Breisach, das Helios-Klinikum Erfurt, das Helios-Klinikum Gotha, das Helios-Klinikum Leisnig, das Helios-Klinikum Schkeuditz und das Helios-Klinikum Wuppertal teil. Durch dieses Netzwerk von insgesamt 10 Kliniken der Grund-, Regel- und Maximalversorgung konnte eine umfangreiche Datenerhebung gewährleistet werden.

Während der Rekrutierungsphase vom 01.03.2003 bis zum 31.12.2004 wurden 140 Patienten, die alle Studieneinschlusskriterien erfüllten, in die Studie aufgenommen. Dabei mussten die Patienten eine klinisch, bioptisch oder laparoskopisch gesicherte Leberzirrhose aufweisen. Patienten, die auf Grund ihrer Diagnose für eine Studienteilnahme ausgewählt wurden, wurden zunächst von den Studienärzten in einem Informationsgespräch über die Ziele und den Ablauf der Studie informiert. Im Anschluss daran wurden sie um ihre Zustimmung zur Teilnahme an der Studie gebeten. Diese Zustimmung musste schriftlich dokumentiert werden, anderenfalls erfolgte ein Ausschluss aus der Studie. Zum Zeitpunkt der Studiendurchführung noch nicht volljährige Patienten sowie Patienten, bei denen zum Studienbeginn ein hepatozelluläres Karzinom vorlag oder der Verdacht darauf bestand, wurden von einer Studienteilnahme ausgeschlossen.

Tabelle 4: Ein- und Ausschlusskriterien der Studie

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> <li>- laparoskopisch und/ oder histologisch gesicherte oder zu mindestens klinisch sehr wahrscheinliche Leberzirrhose</li> <li>- Alter über 18 Jahre</li> <li>- unterschriebene Einverständnis- und Datenschutzerklärung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nachweis oder Verdacht auf ein hepatozelluläres Karzinom</li> </ul>

Die rekrutierten Studienpatienten wurden im Folgenden nach einem festen Zeitschema über 5 Jahre nachuntersucht, sofern sie nicht vorher verstarben oder eine Lebertransplantation erhielten (Endpunkte der Studie). Bei der Rekrutierungsvisite und zu allen Nachuntersuchungen wurden in den Studienzentren anamnestische Angaben erfragt, eine klinische Untersuchung und eine Sonografie des Abdomens durchgeführt sowie Laborwerte erhoben, mit deren Hilfe der HPI und der CTP-Score ermittelt werden konnten. Weiterhin wurden die Patienten zu jedem Untersuchungstermin gebeten den FLZ-M zu beantworten. Die dabei erhobenen Daten wurden von den Studienärzten auf nummerierten Berichtsbögen dokumentiert und in anonymisierter Form an das Studiensekretariat nach Halle geschickt. Dort erfolgten eine Speicherung und weitere Bearbeitung der Daten. Die Originale der Untersuchungsbögen verblieben in den Patientenunterlagen der Kliniken.

Tabelle 5: Studienablauf

<b>Zeitpunkt</b>	<b>Rekrutierungsvisite (01.03.2003 bis 31.12.2004)</b>	<b>Visiten im 1. Jahr nach Rekrutierung alle 6 Monate</b>	<b>Ab dem 2. Jahr nach Rekrutierung 1 Visite/Jahr</b>	<b>Abschlussvisite 5 Jahre nach Rekrutierung</b>
Diagnosesicherung	x			
Klärung der Ätiologie	x			
Klinische Befunde	x	x	x	x
Laborbefunde zur Bestimmung von CTP- und HPI- Stadium	x	x	x	x
Apparative Diagnostik	x	x	x	x
FLZ-M	x	x	x	x

Die Studie endete mit der letzten Nachuntersuchung im März 2010. Zu diesem Zeitpunkt war der Vitalstatus von insgesamt 65 Probanden unklar, da diese den Folgeuntersuchungen ohne Angabe von Gründen ferngeblieben waren. Um die Studie zu einem zufriedenstellenden Abschluss zu bringen, unternahm die Promovendin Recherchen in den jeweiligen Studienzentren sowie in den zuständigen Meldeämtern der Patienten. Auf diese Art und Weise

konnten die Informationslücken zum Vitalstatus von 63 Studienpatienten geschlossen werden. 2 Patienten konnten aufgrund der initial erfolgten Pseudonymisierung nicht mehr re-identifiziert werden, so dass ihr Vitalstatus letztlich unklar bleibt.

### **3.4 Messinstrumente**

Alle während des Studienzeitraums erworbenen Informationen wurden mit Hilfe dreier Fragebögen erfasst (siehe Anhang „Berichtsbogen-Rekrutierungsvisite/ -Visite/ FLZ-M“). Zur Graduierung der Erkrankungsschwere dienten der HPI und der CTP-Score.

#### **3.4.1 Fragebögen**

Der Berichtsbogen-Rekrutierungsvisite gliederte sich in 7 Abschnitte, mit deren Hilfe umfangreiche Informationen über das Krankheitsbild des jeweiligen Patienten gewonnen werden konnten. Im ersten Teil des Fragebogens wurden der Diagnosezeitpunkt sowie die Art der Diagnosesicherung ergründet. Die Ätiologie der Leberzirrhose wurde im zweiten Teil eruiert. Punkt 3 befasste sich mit den klinischen Befunden. Dabei wurde erfragt, ob eine latente (Number-Connection-Test > 30 Sekunden) oder klinische Enzephalopathie vorliegt, ob der Patient Spider naevi oder Aszites aufweist oder ob eventuell sogar intensivpflichtige Komplikationen wie eine akute Ösophagusvarizenblutung oder ein Coma hepaticum vorliegen. Unter Punkt 4 wurden die Laborbefunde, welche für die Berechnung der Prognoseindices notwendig waren, dokumentiert. Im fünften Teil des Fragebogens wurden die Art und das Ergebnis der bildgebenden Diagnostik ermittelt. Die letzten beiden Punkte dienten der Ermittlung möglicher prognose-beeinflussender Faktoren wie potenziellen Komorbiditäten sowie therapeutischen Maßnahmen.

Der Berichtsbogen-Visite, der bei den Folgeuntersuchungen auszufüllen war, erfragte neben dem aktuellen Vitalstatus des Patienten mögliche Komplikationen der Leberzirrhose, die aktuellen klinischen Befunde inklusive der apparativen Diagnostik, die aktuellen Laborbefunde, neu-aufgetretene Begleiterkrankungen, mögliche stationäre Behandlungen seit der letzten Visite sowie die aktuelle Therapie der Leberzirrhose.

Der FLZ-M musste sowohl bei der Rekrutierungsvisite als auch bei den Folgevisiten selbstständig ausgefüllt werden. Für die Beantwortung der Fragen sollten die Patienten einen Zeitraum von etwa vier Wochen vor dem Zeitpunkt der ärztlichen Untersuchung zu Grunde legen. Insgesamt mussten die Patienten 3 Teile bearbeiten. Der erste Teil befasste sich mit der

allgemeinen Lebenszufriedenheit. Dieser Teil erfasst die grundlegenden Lebensbereiche, welche für jeden Menschen Bedeutung haben, wie z.B. Familie, Freizeit, Beruf und finanzielle Sicherheit. Zusätzlich wird hier die Frage nach der Zufriedenheit mit dem Leben insgesamt gestellt. Der zweite Teil beschäftigt sich mit allgemeinen Aspekten der Gesundheit, wie körperlicher Leistungsfähigkeit, Energielevel und möglichen Beschwerden oder Schmerzen. Der letzte Teil befasst sich mit den bei einer Leberzirrhose auftretenden gastroenterologischen Problemen, wie Gewichtsverlust, Appetitlosigkeit, Völlegefühl, Übelkeit/Erbrechen, Verdauungsstörungen und der Frage nach der Zufriedenheit mit der Funktion des Verdauungstraktes insgesamt. Bei der Bearbeitung des FLZ-M wurden die Patienten befragt, wie wichtig die angegebenen Punkte für sie sind und wie zufrieden sie mit ihnen sind. Dabei reicht die Skala von „nicht wichtig“ beziehungsweise „unzufrieden“ bis „extrem wichtig“ beziehungsweise „sehr zufrieden“. Anhand dieser Bewertung ließ sich die Lebenszufriedenheit der Patienten ermitteln.

#### **3.4.2 Berechnung der Scores**

Die zur Charakterisierung der Erkrankungsschwere verwendeten Scores konnten mit Hilfe der im Berichtsbogen zum Zeitpunkt der Rekrutierungsvisite dokumentierten Parameter und Messwerte berechnet werden. Der HPI und der CTP-Score errechneten sich nach den in Kapitel 1.2.7 beschriebenen Formeln. Da bei einigen Patienten klinische Befunde oder Laborwerte fehlten, wurde auf die gängige Praxis der Single-Imputation zurückgegriffen, was bedeutet, dass Fehlstellen hilfsweise durch den Mittelwert des betreffenden Parameters ersetzt wurden. Bei drei Patienten konnte kein HPI ermittelt werden, da mehrere Fehlstellen vorhanden waren. Auch die Bestimmung des CTP-Scores gestaltete sich kompliziert, da im Rahmen der Visiten für die Parameter Aszites und Enzephalopathie absolute Befunde erhoben wurden und keine Einteilung nach Schweregraden erfolgte. So wurden behelfsmäßig für die Beurteilung der Aszitesbildung 2 Punkte vergeben, wenn im Rahmen der klinischen Untersuchung kein Verdacht auf Aszitesbildung bestand, dieser aber sonografisch nachgewiesen werden konnte und 3 Punkte vergeben, wenn klinisch und sonografisch der Verdacht auf Aszites bestand. Für die HE wurden maximal 2 Punkte vergeben, da davon auszugehen ist, dass ein Patient im Stadium 3 bis 4 nicht in der Lage gewesen wäre, den komplexen Fragen des FLZ-M gerecht zu werden. Unter Berücksichtigung dieser Annahmen konnte für alle Patienten ein CTP-Stadium ermittelt werden.

### **3.5 Probleme der Prognosestudie Leberzirrhose**

Die Prognosestudie Leberzirrhose war eine auf mehrere Jahre ausgelegte Untersuchung in 10 Studienzentren. Die Untersuchung der Patienten erfolgte dort unter unterschiedlichen personellen Bedingungen und zusätzlich zur täglichen Arbeit, was mit einem erheblichen zeitlichen und organisatorischen Aufwand verbunden war. Durch diesen Umstand musste eine reduzierte Sorgfalt bei der Datendokumentation festgestellt werden, was häufige Rückfragen in den Studienzentren notwendig machte. Da es intermittierend nicht möglich war Fehlstellen auszugleichen, gestaltete sich die Auswertung der Daten kompliziert. Weiterhin kam es aufgrund des personellen Aufwands zu verzögerten beziehungsweise unterlassenen Einbestellungen von Studienpatienten. Zusätzlich erfolgten wiederholt vorzeitige Studienabbrüche durch die Patienten selbst. So ließ sich über den gesamten Studienzeitraum ein deutlicher Schwund aktiver Studienteilnehmer dokumentieren.

### **3.6 Statistik**

Die Akquise der Daten erfolgte prospektiv. Die gewonnenen Informationen wurden in einer elektronischen Datenbank gesichert. Die Darstellung der Werte erfolgt als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung beziehungsweise 95% Konfidenzintervall. Überlebenskurven wurden nach Kaplan-Meier geschätzt und mit dem Log-rank-Test verglichen. Eine Receiver operating characteristics (ROC)-Analyse wurde zur Bestimmung der Diskriminationsfähigkeit des HPI und des CTP-Scores mit dem Überlebensstatus nach 1 Jahr beziehungsweise 5 Jahren durchgeführt. Die Performance beider Indices wurde mit Hilfe der AUC (Area under the curve) und ihren 95% Konfidenzintervallen bestimmt. Ein Vergleich der Lebenszufriedenheit der Studienpatienten mit der Normalbevölkerung erfolgte durch den T-Test. Durch eine univariate Varianzanalyse wurde weiterhin geprüft, ob sich die Lebenszufriedenheit in den jeweiligen HPI- und CTP-Stadien signifikant unterscheidet. Anschließend wurde mittels einer Cox-Regression überprüft, ob die Lebensqualität einen Einfluss auf das Überleben hat. Ein p-Wert von kleiner 0,05 wurde als statistisch signifikant definiert. Verwendet wurden SPSS 23.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) und Excel (Microsoft Cooperation, Washington, USA).

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Patientencharakteristik

Insgesamt konnten 140 der rekrutierten Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Das Durchschnittsalter der eingeschlossenen Patienten lag bei 56,7 Jahren mit einer Standardabweichung von 11,2 Jahren. Der jüngste Patient war 28 Jahre, der älteste Patient 80 Jahre alt.

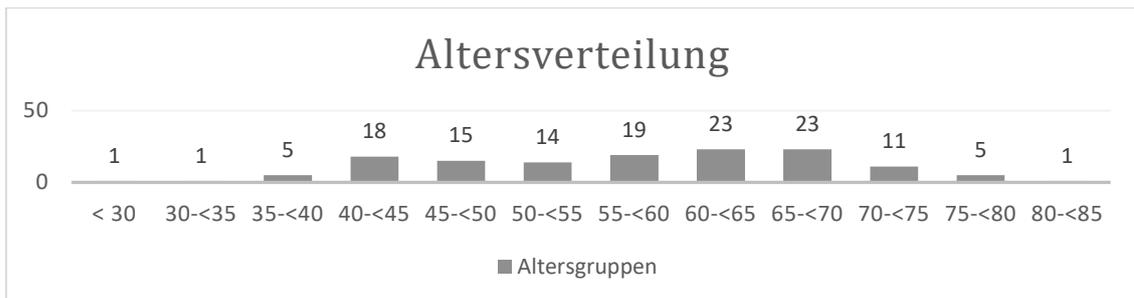


Abbildung 1: Altersverteilung der in die Studie eingeschlossenen Patienten.

Die Studiengruppe unterteilte sich in 101 (72,1 %) Männer und 39 (27,9 %) Frauen, was einem Verhältnis von 2,6 : 1 entspricht.

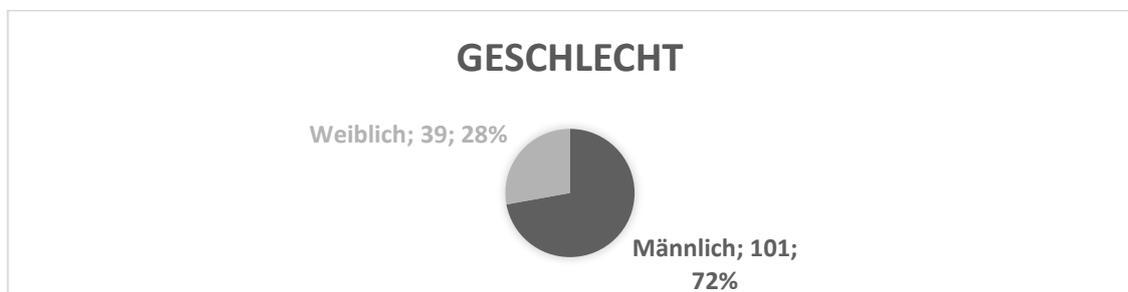


Abbildung 2: Geschlechtsverteilung der in die Studie eingeschlossenen Patienten.

Circa 90,7 % (n= 127) der Patienten litten unter einer äthyltoxisch bedingten Leberzirrhose. Von den übrigen 9,7 % (n= 13) Studienteilnehmern litten 3 Patienten unter einer Virushepatitis, 1 Patient unter einer Primär biliären Zirrhose, 1 Patient unter einer Hämochromatose und bei 8 Patienten war die Genese der Leberzirrhose letztendlich unklar.

Tabelle 6: Ätiologie der Leberzirrhose der in die Studie eingeschlossenen Patienten.

Ätiologie	Anzahl der betroffenen Patienten
Alkoholisch	127
Unbekannt	8
Virushepatitis	3
Hämochromatose	1
Primär biliäre Zirrhose	1
Summe	140

Zur Klassifizierung der Leberzirrhose wurden die Patienten nach dem CTP-Score und nach dem HPI in Risikogruppen eingeteilt. Bezogen auf den CTP-Score konnte 24 Patienten eine Leberzirrhose im Stadium A und somit eine vergleichsweise gute Prognose zugeordnet werden. Weiterhin wiesen 50 Patienten eine Zirrhose im Stadium B und 66 Patienten eine Zirrhose im Stadium C auf. Demnach hatten 82,8 % der Studienpatienten zu Beginn der Untersuchung eine geschätzte mittlere bis schlechte Prognose. Einer geringfügig optimistischeren Prognoseeinteilung unterlagen die Patienten nach Bestimmung des HPI, welcher 32 Patienten der Risikogruppe 1, 54 Patienten der Risikogruppe 2 und 51 Patienten der Risikogruppe 3 zuwies. In 57 % der Fälle stimmte die Zuordnung in die jeweiligen Risikogruppen durch den CTP-Score und den HPI überein, während sie bei 43 % der Patienten voneinander abwich und somit ein und derselbe Patient unterschiedliche Risiken aufwies.

Tabelle 7: Unterteilung aller in die Studie eingeschlossenen Patienten nach CTP und HPI-Score in die verschiedenen Stadien.

	CTP			HPI		
	A	B	C	1	2	3
Anzahl	24	50	66	32	54	51
% der Patienten	17,1%	35,7%	47,1%	23,4%	39,4%	37,2%

Die Patientencharakteristika der entsprechenden Gruppen sind in den Tabellen 8 und 9 aufgeführt.

Tabelle 8: Mittelwerte der Patientencharakteristika inkl. Standardabweichung unterteilt nach CTP-Stadien.

CTP-Stadium	A	B	C
N	24	50	66
Score	5,58 ± 0,50	8,10 ± 0,84	11,53 ± 1,24
Laborwerte			
Hämatokrit (%)	39,45 ± 6,13	35,54 ± 7,47	33,18 ± 7,16
Thrombozyten (Gpt/l)	134,17 ± 73,35	152,76 ± 90,95	129,90 ± 71,27
Quick (%)	84,93 ± 12,95	74,02 ± 22,22	52,32 ± 15,11
Albumin (g/l)	41,76 ± 5,19	35,72 ± 9,30	27,3 ± 5,98
Bilirubin (umol/l)	23,79 ± 8,49	41,15 ± 63,09	118,27 ± 131,49
Cholesterol (mmol/l)	5,34 ± 1,35	4,68 ± 2,45	3,94 ± 1,66
GGT (nmol/l)	6194,52 ± 8818,03	6513,61 ± 11828,03	6982,35 ± 8804,94
Immunglobulin A (g/l)	3,83 ± 1,36	6,69 ± 3,86	8,51 ± 3,68
Kalium (mmol/l)	4,29 ± 0,75	4,05 ± 0,57	3,90 ± 0,67
Komplikationen (%)			
HE	29,2	38,0	56,1
Spider naevi	62,5	50,0	65,2
Aszites	4,2	64,0	90,9
Leberdiagnose (%)			
Kleinknotig	8,3	14,0	6,1
FLZ-M Allgemein	52,18 ± 23,61	51,77 ± 37,28	48,60 ± 41,09
FLZ-M Gesundheit	47,83 ± 31,70	46,73 ± 41,99	39,93 ± 50,49
FLZ-M Verdauung	163,12 ± 70,28	149,80 ± 98,16	132,73 ± 92,19

Das ansteigende Bilirubin sowie der progrediente GGT-Anstieg spiegeln die zunehmende Schädigung des Leberparenchyms bei ungünstigerem CTP-Stadium wider. Die abnehmende Syntheseleistung der Leber wird durch das fallende Albumin und den sinkenden Quick-Wert repräsentiert. Wie zu erwarten treten Komplikationen der Leberzirrhose im Sinne einer hepatischen Enzephalopathie und einer progredienten Aszitesbildung mit Verschlechterung der Prognose zunehmend auf. Die Existenz von Spider naevi ist bei intermediärer Prognose am geringsten, bei guter und schlechter Prognose jedoch annähernd gleich hoch. Möglicherweise lässt sich dieser Umstand darauf zurückführen, dass Spider naevi recht unspezifisch sind. Sie

lassen sich ebenfalls bei gesunden Menschen nachweisen und sind bekanntermaßen reversibel (48). Die Summenmittelwerte der drei Teilbereiche Allgemeine Lebenszufriedenheit, Gesundheit und Verdauung liegen auf der positiven Seite. Sie zeigen, dass die Patienten mit diesen Lebensbereichen insgesamt relativ zufrieden sind und überwiegend positive Antworten geben. Es zeigt sich für alle Bereiche eine Assoziation zwischen der Lebenszufriedenheit und der Prognose der Patienten, welche sich in den tendenziell negativeren Antworten bei ungünstiger Prognose ausdrückt. Insgesamt fällt jedoch eine hohe Schwankungsbreite aller Parameter – gemessen durch die Standardabweichung – auf. Diese legt den Verdacht nahe, dass die Unterschiede zwischen den Prognosegruppen marginal seien könnten.

Tabelle 9: Mittelwerte der Patientencharakteristika inkl. Standardabweichung unterteilt nach HPI-Stadien.

HPI-Stadium	1	2	3
N	32	54	51
Score	$-5,49 \pm 1,25$	$-2,91 \pm 0,59$	$-0,39 \pm 1,15$
Laborwerte			
Hämatokrit (%)	$39,35 \pm 6,14$	$34,84 \pm 7,43$	$32,80 \pm 7,24$
Thrombozyten (Gpt/l)	$215,50 \pm 84,88$	$138,69 \pm 60,03$	$92,86 \pm 50,44$
Quick (%)	$80,47 \pm 18,07$	$66,50 \pm 18,64$	$52,85 \pm 17,67$
Albumin (g/l)	$39,39 \pm 10,49$	$33,17 \pm 7,10$	$28,23 \pm 7,72$
Bilirubin (umol/l)	$32,13 \pm 38,06$	$77,96 \pm 113,90$	$89,27 \pm 112,87$
Cholesterol (mmol/l)	$5,48 \pm 1,19$	$4,34 \pm 2,05$	$3,72 \pm 1,60$
GGT (nmol/l)	$5651,28 \pm 5858,81$	$4788,34 \pm 7935,30$	$7910,87 \pm 10644,71$
Immunglobulin A (g/l)	$5,18 \pm 2,67$	$7,06 \pm 3,92$	$8,31 \pm 3,94$
Kalium (mmol/l)	$3,88 \pm 0,58$	$4,03 \pm 0,72$	$4,09 \pm 0,66$
Komplikationen (%)			
HE	43,8	50,0	41,2
Spider naevi	62,5	51,9	66,7
Aszites	46,9	66,7	82,4
Leberdiagnose (%)			
Kleinknotig	9,4	5,6	11,8
FLZ-M Allgemein	$50,43 \pm 33,99$	$49,04 \pm 37,42$	$53,12 \pm 39,25$
FLZ-M Gesundheit	$38,48 \pm 36,10$	$41,15 \pm 46,37$	$51,86 \pm 47,03$
FLZ-M Verdauung	$141,30 \pm 76,51$	$151,21 \pm 90,46$	$145,98 \pm 98,31$

Auch für die HPI-Stadien weisen die erhobenen Parameter zum Ausmaß der Schädigung des Leberparenchyms steigende Werte bei Verschlechterung der Prognose auf. Analog zu den CTP-Stadien reduziert sich die Syntheseleistung der Leber. Auffällig ist, dass die Kaliumkonzentration in Abhängigkeit vom Schweregrad der Erkrankung steigt, während sie bei der Einteilung nach Child-Turcotte-Pugh abfällt. Ebenso gegensätzlich verhält sich das Vorhandensein einer hepatischen Enzephalopathie, welche wider Erwarten bei Patienten der HPI-3-Kategorie am seltensten auftritt. Spider naevi lassen sich wie bei der Eingruppierung nach CTP-Stadien bei intermediärer Prognose am seltensten nachweisen. Die

Summenmittelwerte der Fragebögen zur Lebenszufriedenheit-Module liegen erneut für alle Teilbereich im positiven Bereich. Die Mittelwerte für den Bereich Allgemeine Lebenszufriedenheit unterscheiden sich kaum zwischen den drei Risikogruppen des Prognoseindex, wobei die Patienten mit intermediärer Prognose ihre Lebenszufriedenheit im Mittel am schlechtesten bewerten und Patienten mit ungünstiger Prognose am besten. Auch im Teilbereich Gesundheit geben die Patienten mit schlechter Prognose im Durchschnitt positivere Antworten als Patienten mit vergleichsweise guter Prognose. Die Studienteilnehmer mit einer geschätzten Überlebenszeit von 1 bis 5 Jahren bewerten ihre Magen-Darm-assoziierte Zufriedenheit am positivsten, doch auch hier lässt sich der Trend nachweisen, dass Patienten mit schlechter Prognose zufriedener mit ihrem körperlichen Wohlbefinden sind als Patienten mit milden Zirrhosestadien. Zusammenfassend zeigt sich erneut eine erhebliche Streuung, weshalb davon auszugehen ist, dass auch hier keine signifikanten Unterschiede nachweisbar sein könnten.

#### **4.2 Überlebensanalysen: Vorhersagekraft von CTP und HPI im Vergleich**

Um die Vorhersagekraft des CTP-Scores und des HPIs miteinander vergleichen zu können, erfolgte eine Überlebensanalyse nach der Kaplan-Meier-Methode. Dabei entspricht die Überlebenszeit dem Beobachtungszeitraum von der Rekrutierungsvisite bis zur Zensierung des Falles (Lebertransplantation oder Abschlussvisite) beziehungsweise dem Tod des Probanden. Obwohl die Rekrutierungsvisite für 50,7% der Studienteilnehmer dem Diagnosezeitpunkt entspricht, trifft diese Aussage nicht für das gesamte Patientenkollektiv zu. In 9,2% der Fälle lag die Diagnosestellung der Leberzirrhose 1-2 Jahre, in 6,3% 2-5 Jahre, in 2,1% 5-10 Jahre und in 2,1% mehr als 10 Jahre zurück. Knapp 30% der Patienten konnten sich bei Studieneinschluss nicht mehr an den Zeitpunkt der Erstdiagnose erinnern.

Mit einer medianen Überlebenszeit von 6,60 (95%-Konfidenzintervall 4,56 – 8,63) Jahren überleben die Patienten des CHILD-A-Stadiums etwas länger als diejenigen mit einer CHILD-C-Zirrhose, welche eine mediane Überlebenszeit von 3,61 (95%-Konfidenzintervall 1,83 – 5,40) Jahren aufwiesen. Während im CHILD-A-Stadium 10 Patienten (41,7%) versterben, versterben im CHILD-C-Stadium 48 Patienten (75,0%) im Untersuchungszeitraum.

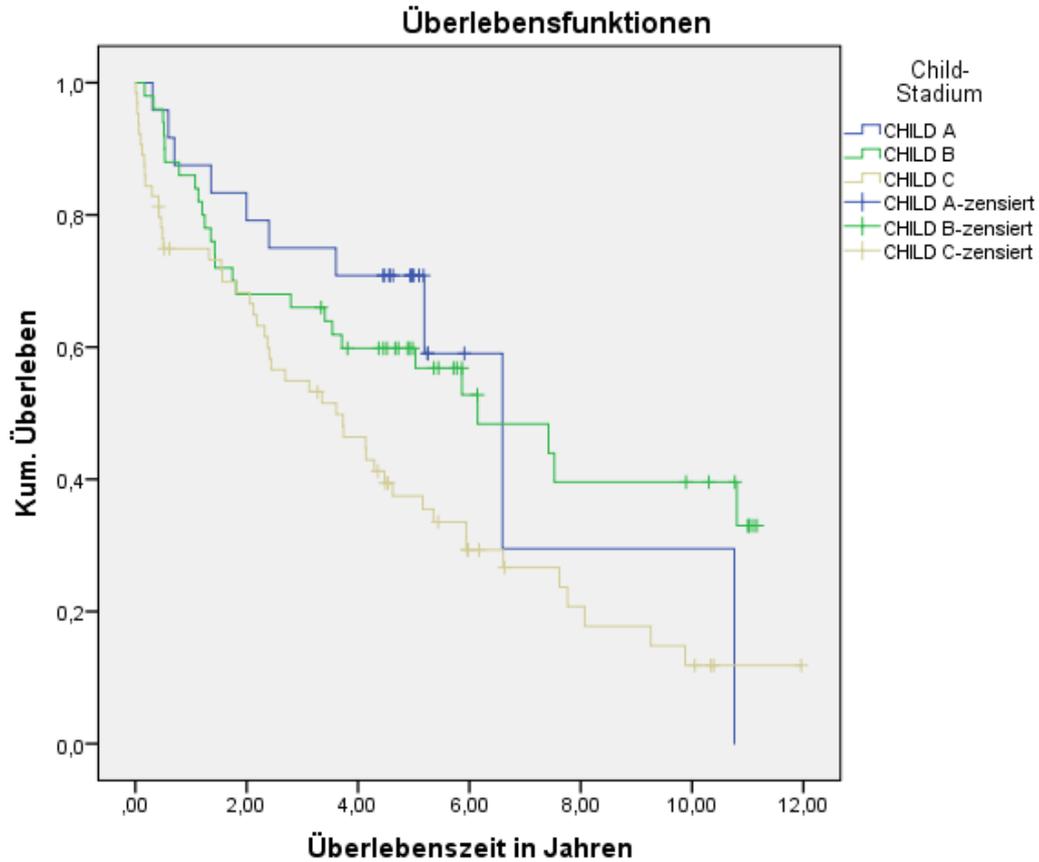


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Überlebenskurve unterteilt nach CTP-Stadien.

Die Patienten der HPI-1-Kategorie überleben mit einer medianen Überlebenszeit von 6,15 (95%-Konfidenzintervall 3,98 – 8,32) Jahren tendenziell länger als Patienten der HPI-3-Kategorie, welche etwa 3,73 (95%-Konfidenzintervall 2,62 – 4,84) Jahre überleben. Dabei fällt insgesamt auf, dass die Patienten mit schlechter Prognose deutlich länger als das ursprünglich prognostizierte eine Jahr überleben, insbesondere wenn der vorgelagerte Diagnosezeitpunkt Berücksichtigung findet. Eine genauere Analyse dieser Tatsache wird daher Gegenstand der Diskussion in Kapitel 5 sein.

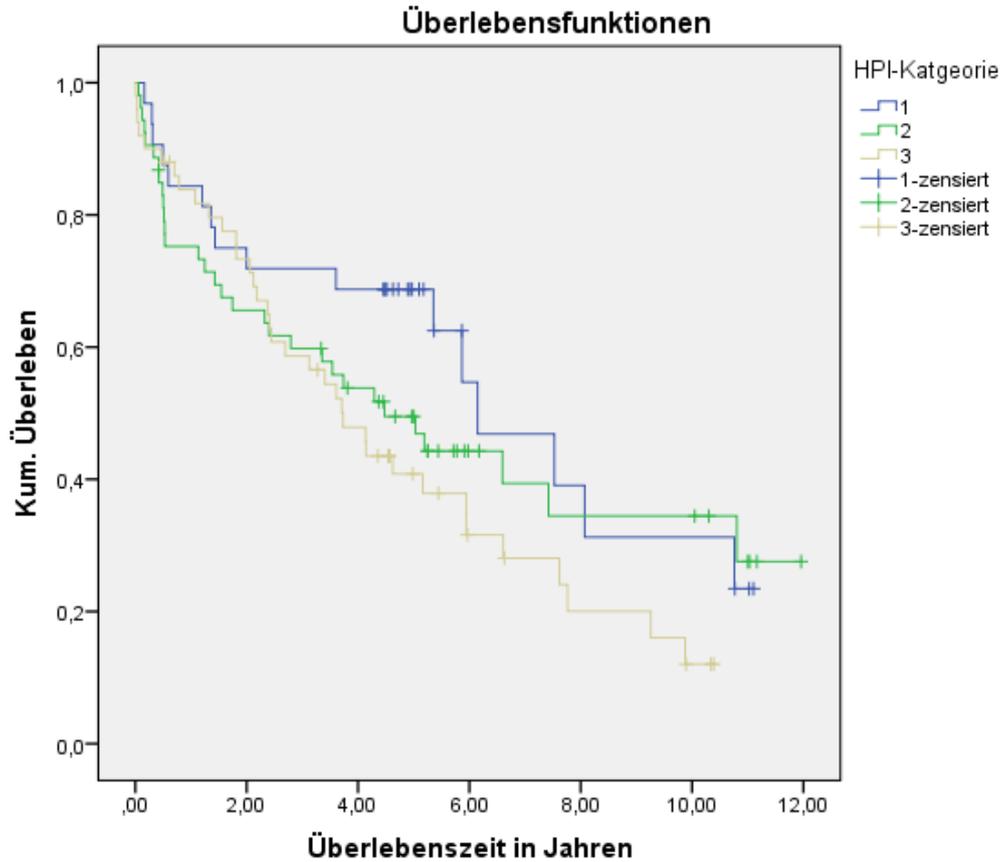


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Überlebenskurve unterteilt nach HPI-Kategorien.

Bei Betrachtung der Überlebensraten zeigt sich für CHILD-A-Patienten eine 1-Jahres-Überlebensrate von 87,5%. Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt 70,8%. Für Studienteilnehmer mit einer Leberzirrhose im Stadium CHILD C fallen eine 1-Jahres-Überlebensrate von 74,9% und eine 5-Jahres-Überlebensrate von 37,5% auf.

Im Vergleich dazu zeigt sich für die Patienten der HPI-1-Kategorie eine 1-Jahres-Überlebensrate von 84,4% und eine 5-Jahres-Überlebensrate von 68,8%. Die 1-Jahres-Überlebensrate der HPI-3-Patienten beträgt 83,8%, während die 5-Jahres-Überlebensrate bei 40,8% liegt. Dabei fällt auf, dass die 1-Jahres-Überlebensraten für die CHILD-A- und CHILD-B-Patienten sowie für die HPI-1- und HPI-3-Probanden wider Erwarten vergleichbare Werte aufweisen, was Zweifel an der diskriminativen Fähigkeit beider Scores aufkommen lässt.

Tabelle 10: Überlebensraten unterteilt nach CTP-Stadien und HPI-Kategorien.

	CTP			HPI		
	A	B	C	1	2	3
1-Jahres-Überlebensrate	87,5%	86,0%	74,9%	84,4%	75,2%	83,8%
5-Jahres-Überlebensrate	70,8%	59,8%	37,5%	68,8%	49,5%	40,8%

Diese Hypothese kann mittels Log-Rank-Test teilweise bestätigt werden. Für den CTP-Score zeigt sich, wie die obigen Werte bereits nahelegen, mit einem  $p=0,822$  kein signifikanter Unterschied zwischen einem CHILD-A- und einem CHILD-B-Stadium. Dahingegen besteht mit einem  $p=0,037$  ein signifikanter Unterschied zwischen einem CHILD-A- und einem CHILD-C-Stadium. Dieser Unterschied fällt zwischen CHILD-B- und CHILD-C-Patienten noch deutlicher aus.

Tabelle 11: Log-Rank-Test für die CTP-Stadien.

	CHILD A		CHILD B		CHILD C	
	Chi-Quadrat	p-Wert	Chi-Quadrat	p-Wert	Chi-Quadrat	p-Wert
CHILD A			0,050	0,822	4,350	0,037
CHILD B	0,050	0,822			6,193	0,013
CHILD C	4,350	0,037	6,193	0,013		

Bei  $p$ -Werten  $> 0,05$  zeigen sich zwischen den drei HPI-Kategorien keine signifikanten Unterschiede. Da der  $p$ -Wert zwischen der HPI-1- und der HPI-3-Kategorie mit 0,054 nur geringfügig über dem Signifikanzniveau von 5% liegt, erscheint eine genauere Analyse trotzdem von Interesse.

Tabelle 12: Log-Rank-Test für die HPI-Kategorien.

	HPI 1		HPI 2		HPI 3	
	Chi- Quadrat	p-Wert	Chi- Quadrat	p-Wert	Chi- Quadrat	p-Wert
HPI 1			0,860	0,354	3,711	0,054
HPI 2	0,860	0,354			1,087	0,297
HPI 3	3,711	0,054	1,087	0,297		

Einschränkend muss daraufhin gewiesen werden, dass für die CHILD-A- beziehungsweise die HPI-1-Gruppe nur geringe Fallzahlen vorliegen, was die Power des Log-Rank-Tests beeinträchtigt. Ebenso kritisch muss auf die hohe Anzahl zensierter Fälle eingegangen werden, die eine zunehmende Unsicherheit der Risiko-Abschätzung bedingen. Zur Verifizierung der Ergebnisse wird daher im nächsten Schritt eine Cox-Regression mit den metrischen Originalwerten beider Scores durchgeführt.

#### 4.3 Cox-Regression: Vorhersagekraft von CTP und HPI im Vergleich

Da sowohl die Vorhersagekraft des CTP-Scores als auch des HPI nach Analyse der Kaplan-Meier-Überlebenskurven wenig überzeugend wirken, erfolgt im Weiteren eine Cox-Regression mit den metrischen Originalwerten beider Scores um herauszufinden, ob die Prognoseindices überhaupt in der Lage sind das Überleben von Zirrhosepatienten zufriedenstellend abzuschätzen.

Dabei ändert sich der -2 Log-Likelihood durch Aufnahme des CTP-Scores von 712,359 auf 700,439. Chi-Quadrat beträgt 11,920. Der p-Wert beträgt 0,001.

Tabelle 13: Omnibus-Tests der Modellkoeffizienten für den CTP-Score.

-2 Log-Likelihood	Chi-Quadrat	df	p-Wert
700,439	11,920	1	0,001

Durch Aufnahme des HPI ändert sich der -2 Log-Likelihood von 699,542 auf 694,925. Chi-Quadrat beträgt 4,617. Bei einem p-Wert von 0,032 zeigt sich für den HPI bei Verwendung der metrischen Originalwerte ein signifikanter Effekt.

Tabelle 14: Omnibus-Tests der Modellkoeffizienten für den HPI.

-2 Log-Likelihood	Chi-Quadrat	df	p-Wert
694,925	4,617	1	0,032

Somit sind beide Prognose-Scores signifikante Prädiktoren. Aufgrund der p-Werte (0,001 versus 0,032) zeichnet sich jedoch eine Überlegenheit des CTP-Scores im Vergleich zum HPI ab. Diese Überlegenheit spiegelt sich auch im Hazard Ratio beider Scores wider.

Tabelle 15: CTP-Score und HPI im Vergleich.

	HR	95%-KI	p-Wert
CTP-Score	1,171	1,070; 1,281	0,001
HPI	1,117	1,009; 1,237	0,033

Beide Hazard Ratios sind  $>1$  und zeigen somit an, dass das Risiko zu Versterben mit zunehmender Punktzahl steigt und steigende Werte negativ mit der Überlebensdauer assoziiert sind. Da die beiden Hazard Ratios auf unterschiedlichen Skalen beruhen, verbietet sich ein direkter Vergleich der beiden Größen. Dazu ist eine Standardisierung der Hazard Ratios (beziehungsweise deren Logarithmen) nach der Formel  $B/SE(B)$  erforderlich. Dabei tritt bei einem standardisierten logarithmierten Hazard Ratio von 0,22 versus 0,14 eine deutliche Überlegenheit des CTP-Scores zutage. Als Endergebnis dieser Analyse muss dementsprechend davon ausgegangen werden, dass der CTP-Score gegenüber dem HPI bessergestellt ist.

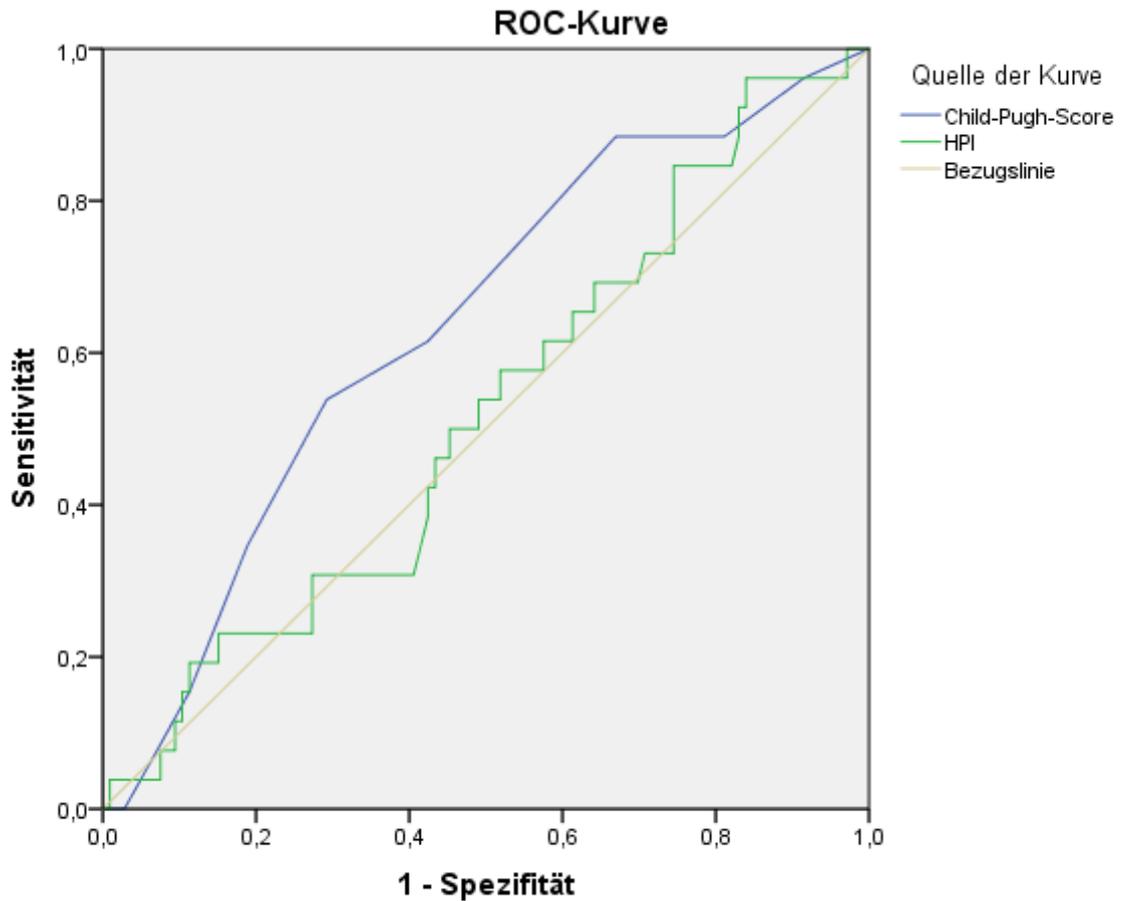
#### 4.4 ROC-Kurven: Vorhersagekraft von CTP und HPI im Vergleich

Da sowohl die Kaplan-Meier-Analyse als auch die Cox-Regression auf eine verminderte Leistungsfähigkeit des HPI im Hinblick auf die Vorhersagbarkeit der Überlebenszeit hindeuten, wurde im folgenden Schritt eine ROC-Analyse durchgeführt. ROC-Kurven bieten eine standardisierte Möglichkeit die Präzision eines diagnostischen Markers oder prognostischen Scores zu überprüfen. Sie stellen visuell die Abhängigkeit der Sensitivität mit der Falsch-Positiv-Rate für verschiedene Parameterwerte dar. So können unterschiedliche Scores im Hinblick auf ihre Genauigkeit verglichen werden. Eine ROC-Kurve nahe der Diagonalen deutet auf einen Zufallsprozess hin, während sich die ideale ROC-Kurve der oberen linken Ecke annähert (100% Sensitivität, 100% Spezifität). Je mehr sich die Kurve diesem Ideal nähert desto höher ist die

diskriminative Fähigkeit des untersuchten Scores. Zu den ROC-Kurven kann man die Fläche unter der Kurve -kurz AUC- berechnen. Eine AUC von 0,5 bedeutet, dass die Diskriminierung allein dem Zufall zuzuschreiben ist, während eine AUC von 1 bedeutet, dass der Score das untersuchte Event perfekt voraussagt. Demzufolge steigt die Power eines Scores, wenn sich die AUC 1 annähert. Die Abbildungen 5 und 6 zeigen die ROC-Kurven für die Ein- und Fünf-Jahres-Mortalität des CTP-Scores und des HPI im Vergleich.

Dabei zeigt sich in der grafischen Darstellung der 1-Jahres-Mortalität, dass sich die ROC-Kurve des CTP-Scores der als ideal angestrebten ROC-Kurve deutlich mehr nähert als die ROC-Kurve des HPI, welche sich hauptsächlich an der Diagonalen orientiert. Für den CTP-Score kann bei  $\geq 5$  Punkten eine Sensitivität von 0,962 und eine 1 - Spezifität von 0,915 abgelesen werden. Dies bedeutet, dass zwar eine hohe Anzahl tatsächlich Verstorbener identifiziert wird, dafür aber auch viele Probanden fälschlicherweise als verstorben klassifiziert werden (hohe Richtig-positiv-Rate, hohe Falsch-positiv-Rate). Für einen CTP-Score von  $\geq 14$  Punkten, dem höchsten aufgetretenen Punktwert in unserem Patientenkollektiv, zeigen sich eine Sensitivität von 0,000 und eine 1 - Spezifität von 0,028. Dementsprechend werden bei einer niedrigen Falsch-positiv-Rate keinerlei richtig positive Ergebnisse beobachtet. Bei einem Schwellenwert von  $\geq 10$  Punkten gelingt es dem CTP-Score am besten, das Patientengut in eine Gruppe mit einer hohen und eine Gruppe mit einer geringen Mortalitätswahrscheinlichkeit zu teilen (Youden-Index 0,246, Sensitivität 0,538, Spezifität 0,708). Der CTP-Score erreicht hinsichtlich der 1-Jahres-Mortalität eine mäßig zufriedenstellende Vorhersagekraft. Die AUC liegt bei 0,64 (95%-Konfidenzintervall: 0,52-0,75), was bedeutet dass man bei Nutzung des CTP-Scores mit einer Wahrscheinlichkeit von 64% richtig unterscheiden kann, ob ein Patient den 1-Jahreszeitraum überleben wird oder verstirbt.

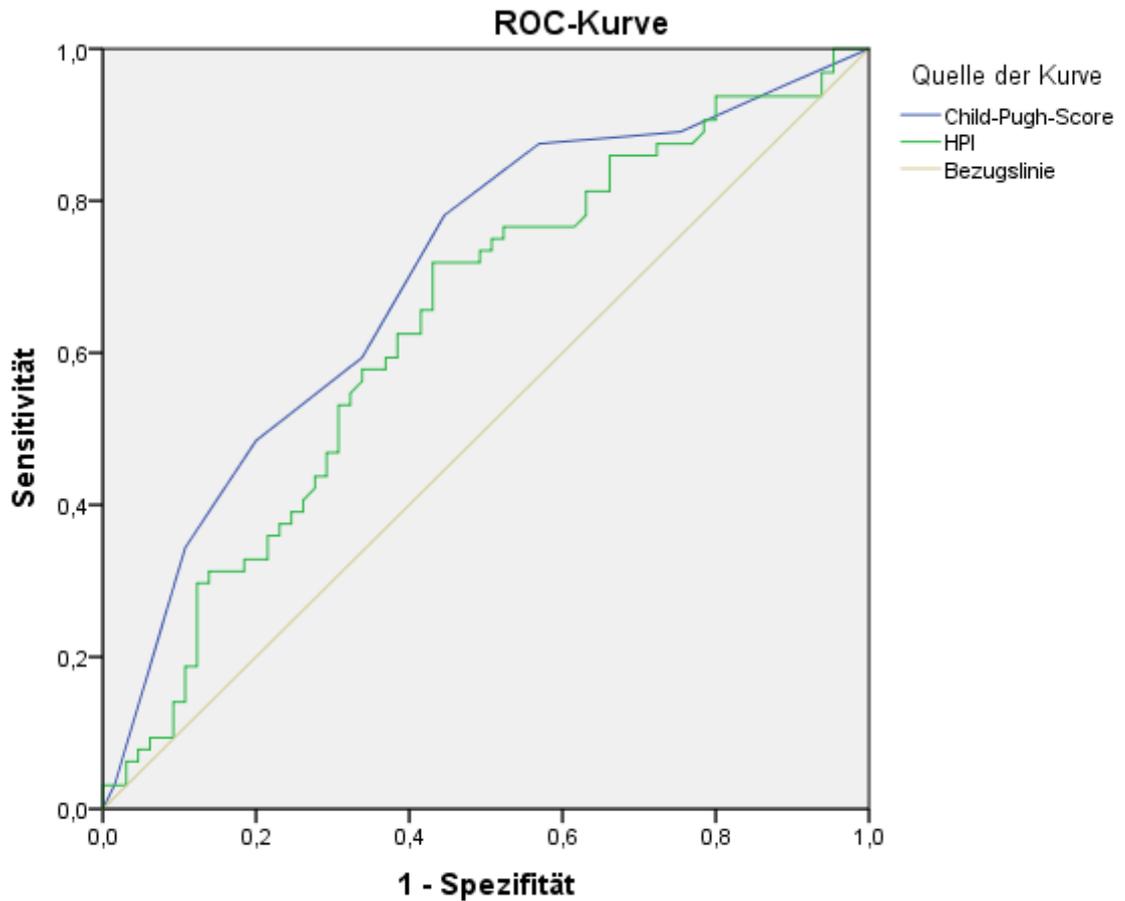
Auch bei Betrachtung der ROC-Kurve des HPI weisen die niedrigen/negativeren Punktwerte eine hohe Sensitivität beziehungsweise eine niedrige Spezifität auf, während bei hohen/positiveren Punktwerten eine niedrige Sensitivität bei hoher Spezifität vorliegt. Die größte Summe aus Sensitivität und Spezifität liegt bei einem Grenzwert von  $\geq -4,985$  vor (Youden-Index 0,112, Sensitivität 0,962, Spezifität 0,16). Da die Trennung zweier Gruppen am besten gelingt, wenn der Youden-Index gegen 1 tendiert, lässt sich nun nicht mehr nur visuell abschätzen, dass der CTP-Score dem HPI überlegen sein muss. Diese These bestätigt sich bei Betrachtung der AUC, welche mit 0,52 (95%-Konfidenzintervall: 0,40-0,64) für den HPI eine deutlich geringere Vorhersagegenauigkeit aufweist.



Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

Abbildung 5: ROC-Kurve für die 1-Jahres-Mortalität. CTP und HPI im Vergleich.

Die Vorhersagekraft beider Scores verbessert sich bei Betrachtung der 5-Jahres-Mortalität. Hier gelingt es dem CTP-Score bei einem Schwellenwert von  $\geq 8$  Punkten am besten zwischen einer hohen und einer niedrigen Mortalitätswahrscheinlichkeit zu unterscheiden (Youden-Index 0,335, Sensitivität 0,781, Spezifität 0,554). Für den HPI beträgt der optimale Schwellenwert -3,065 (Youden-Index 0,288, Sensitivität 0,719, Spezifität 0,569). Für den CTP-Score ergibt sich eine AUC von 0,70 (95%-Konfidenzintervall: 0,61-0,79). Während die AUC für den HPI nur 0,64 (95%-Konfidenzintervall: 0,54-0,73) beträgt.



Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

Abbildung 6: ROC-Kurve für die 5-Jahres-Mortalität. CTP und HPI im Vergleich.

Ursächlich für die Steigerung der Performance des HPI bei Betrachtung der 5-Jahres-Mortalität ist unter Umständen sein Entwicklungsprozess, bei dem die tatsächlichen Überlebenszeiten der Patienten Berücksichtigung fanden. Dabei betrug der längste Beobachtungszeitraum 17 Jahre und 8 Monate (38). Somit liegt seine Stärke vermutlich im Bereich der längerfristigen Prognoseabschätzung. Nichtsdestotrotz fällt sowohl bei Betrachtung des Youden-Index als auch der AUC mit den dazugehörigen 95%-Konfidenzintervallen auf, dass die Aussagekraft des HPI kontinuierlich niedriger einzustufen ist als die des CTP-Scores und der HPI dem CTP-Score somit unterlegen ist.

Dass der CTP-Score mit einer AUC von 0,64 und 0,70 trotz allem nur eine akzeptable Leistung aufweist, könnte auf drei Umstände zurückzuführen sein – unser Patientenkollektiv, die näherungsweise Berechnung des CTP-Scores in unserer Studie oder den Score selbst – und wird in Kapitel 5 ausführlicher diskutiert werden.

#### 4.5 Lebensqualität: Studienpopulation und Normalbevölkerung im Vergleich

Zur Beurteilung der Lebensqualität als prognose-beeinflussendem Faktor wurde initial untersucht, ob die Lebensqualität zwischen den Studienteilnehmern und gesunden Probanden differiert. Henrich et al. gaben in einer Studie aus dem Jahre 2000 für die deutsche Normalbevölkerung einen Gesamt-Mittelwert von  $60,49 \pm 37,31$  für den FLZ-M Allgemein und von  $74,39 \pm 41,54$  für den FLZ-M Gesundheit zu Protokoll (47). Für unser Patientengut konnte zum Zeitpunkt der Rekrutierungsvisite für den FLZ-M Allgemein ein Gesamt-Mittelwert von  $50,52 \pm 36,97$  ermittelt werden. Dieser liegt deutlich unter dem Gesamt-Mittelwert der Normalbevölkerung. Bei  $p=0,002$  ( $t(132)=-3,11$ ) ist dieser Unterschied signifikant.

Tabelle 16: T-Test für den FLZ-M Allgemein. Studienteilnehmer und Normalbevölkerung im Vergleich.

	Mittelwert $\pm$ Standardabweichung Studienteilnehmer	Mittelwert $\pm$ Standardabweichung Normalbevölkerung	p-Wert
Alter:			
26 bis 35 Jahre	$42,00 \pm 51,26$ (n=3)	$62,16 \pm 36,06$ (n=534)	0,565
36 bis 45 Jahre	$36,41 \pm 41,31$ (n=26)	$63,53 \pm 38,11$ (n=434)	0,003
46 bis 55 Jahre	$48,59 \pm 37,99$ (n=33)	$59,87 \pm 36,15$ (n=403)	0,097
56 bis 65 Jahre	$54,18 \pm 35,24$ (n=41)	$63,05 \pm 39,52$ (n=460)	0,113
>65 Jahre	$60,73 \pm 30,73$ (n=30)	$51,83 \pm 35,71$ (n=427)	0,122
Geschlecht:			
Männer	$52,12 \pm 36,45$ (n=98)	$62,02 \pm 37,28$ (n=1197)	0,009
Frauen	$46,05 \pm 38,56$ (n=35)	$59,13 \pm 37,31$ (n=1338)	0,053
Gesamt	$50,52 \pm 36,97$ (n=133)	$60,49 \pm 37,31$ (n=2534)	0,002

Für den FLZ-M Gesundheit ergab sich zum Zeitpunkt der Rekrutierungsvisite ein Gesamt-Mittelwert von  $43,87 \pm 44,28$ . Auch dieser liegt deutlich unter dem Gesamt-Mittelwert gesunder Menschen und ist mit einem  $p<0,001$  ( $t(137)=-8,10$ ) ebenfalls als signifikant zu werten.

Tabelle 17: T-Test für den FLZ-M Gesundheit. Studienteilnehmer und Normalbevölkerung im Vergleich.

	Mittelwert ± Standardabweichung Studienteilnehmer	Mittelwert ± Standardabweichung Normalbevölkerung	p-Wert
Alter:			
26 bis 35 Jahre	41,00 ± 74,49 (n=3)	88,86 ± 41,50 (n=466)	0,381
36 bis 45 Jahre	36,16 ± 46,31 (n=27)	82,67 ± 38,44 (n=365)	0,001
46 bis 55 Jahre	37,91 ± 45,78 (n=33)	69,59 ± 34,42 (n=373)	0,001
56 bis 65 Jahre	44,77 ± 43,13 (n=42)	62,24 ± 37,61 (n=378)	0,012
>65 Jahre	56,88 ± 39,15 (n=33)	50,66 ± 41,86 (n=356)	0,371
Geschlecht:			
Männer	46,48 ± 41,53 (n=100)	77,80 ± 41,96 (n=1044)	0,001
Frauen	36,98 ± 50,77 (n=38)	71,36 ± 40,94 (n=1174)	0,001
Gesamt	43,87 ± 44,28 (n=138)	74,39 ± 41,54 (n=2218)	0,001

Bei genauerer Betrachtung der Altersstruktur und der Geschlechtsverteilung unserer Studie und der Originalstudie von Henrich et al. fällt auf, dass die Gruppe der < 35-jährigen in unserer Studie deutlich unterrepräsentiert ist, was zu einem Durchschnittsalter 56,7 Jahren versus 46,0 Jahren führt. Da die Gruppe der > 65-jährigen in der Originalarbeit ihre Allgemeine und Gesundheits-spezifische Lebenszufriedenheit deutlich schlechter bewerteten als jüngere Studienteilnehmer, könnte davon ausgegangen werden, dass der hohe Anteil älterer Studienteilnehmer in unserer Studie für die signifikant-niedrigeren Gesamt-Mittelwerte verantwortlich ist. Auffällig ist aber, dass diese Gruppe ihre Allgemeine und Gesundheits-assoziierte Lebenszufriedenheit in unserer Studie am Positivsten bewertete. Frauen bewerteten ihre Allgemeine und Gesundheitliche Lebenszufriedenheit in der Originalarbeit deutlich schlechter als Männer. Dieser Trend lässt sich auch in unserer Studie beobachten. Da in unserer Studie jedoch ein relativ geringer Frauenanteil vorliegt, kann nicht von einer fälschlichen Verringerung der daraus resultierenden Gesamt-Mittelwerte ausgegangen werden.

Obwohl die Ergebnisse des T-Tests schlüssig sind, muss einschränkend daraufhin gewiesen werden, dass für die einzelnen Altersgruppen und die Gruppe der Frauen doch recht geringe Fallzahlen vorliegen, was die Schätzung der Varianz der Grundgesamtheit aus der Stichprobe weniger verlässlich machen könnte.

Nichtsdestotrotz konnte mit Hilfe der vorliegenden Testung nachgewiesen werden, dass die Lebenszufriedenheit von Patienten mit Leberzirrhose und die Lebenszufriedenheit gesunder Individuen differiert. Eine genauere Analyse der Lebensqualität hinsichtlich ihrer Abhängigkeit vom Schweregrad der Zirrhose und ihrer Auswirkung auf die Krankheitsentwicklung ist folglich von Interesse.

#### **4.6 Lebensqualität in Abhängigkeit vom Schweregrad der Erkrankung**

Ein Ziel der vorliegenden Arbeit war es, festzustellen, ob ein Zusammenhang zwischen der Lebenszufriedenheit und der Krankheitsschwere existiert. Dazu wurden die Ergebnisse des FLZ-M Allgemein, des FLZ-M Gesundheit und des FLZ-M Verdauung für jeden Patienten mit dem zugehörigen Prognosestadium korreliert.

Wie in Kapitel 4.1 bereits erläutert, weisen CHILD-A-Patienten mit einem Mittelwert von 52,18 eine tendenziell höhere globale Lebenszufriedenheit als CHILD-B- und -C-Patienten auf. Ebenso liegen die Mittelwerte für die gesundheitliche Zufriedenheit und die Verdauungs-assoziierte Zufriedenheit über den Mittelwerten von Patienten mit einer schlechteren Prognose. Aus Abbildung 7 ist ersichtlich, dass sich dieser Trend nicht zu bestätigen scheint: Die Mediane der Prognosegruppen ähneln einander und die Antworten schwanken enorm. Um festzustellen, ob möglicherweise trotzdem signifikante Unterschiede zwischen den Antworten der Prognosegruppen bestehen, erfolgte eine univariate Varianzanalyse. Dabei kann weder für die allgemeine Lebenszufriedenheit noch für die gesundheitliche Zufriedenheit oder die Verdauungs-assoziierte Zufriedenheit ein signifikanter Unterschied zwischen den CTP-Stadien ermittelt werden. Ein Zusammenhang zwischen der Lebenszufriedenheit und dem Prognosestadium lässt sich somit statistisch nicht sichern.

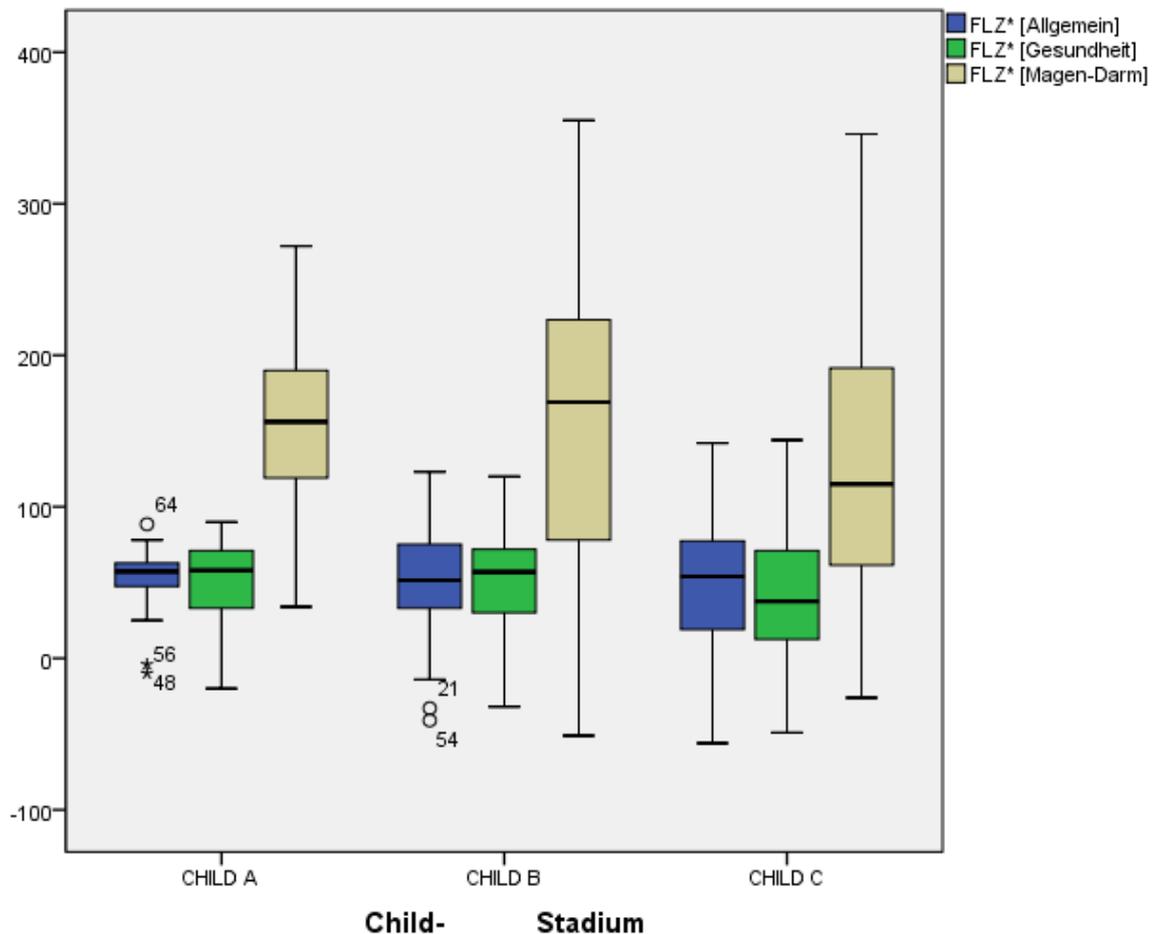


Abbildung 7: Boxplots mit der Verteilung der durchschnittlichen Lebenszufriedenheit getrennt für die CTP-Stadien.

Für die Prognosegruppen des HPI lassen sich, wie in Kapitel 4.1 bereits erläutert, keine deutlichen Differenzen zwischen den Mittelwerten der drei Teilbereiche Allgemeine Lebenszufriedenheit, Gesundheits-spezifische Lebenszufriedenheit und Verdauungs-assoziierte Lebenszufriedenheit ausmachen. Auffällig ist hier, dass Patienten mit schlechter Prognose im Durchschnitt positivere Angaben machen als solche, die eigentlich eine vergleichsweise gute Prognose haben. Aufgrund der großen Streuung innerhalb der Prognosegruppen erscheint ein signifikanter Unterschied jedoch unwahrscheinlich. Zur Visualisierung dieser Hypothese erfolgte erneut eine grafische Darstellung mit Boxplots. Dabei zeigen sich auch für den HPI für alle drei Teilbereiche kaum differierende Mediane mit einer enormen Streubreite ohne deutliche Unterschiede zwischen den drei Prognosegruppen. Zur Verifizierung dieser Eindrücke erfolgte zusätzlich eine univariate Varianzanalyse. Dabei bestätigte sich, dass für keinen Bereich der Lebenszufriedenheit ein signifikanter Unterschied zwischen den drei HPI-Kategorien besteht.

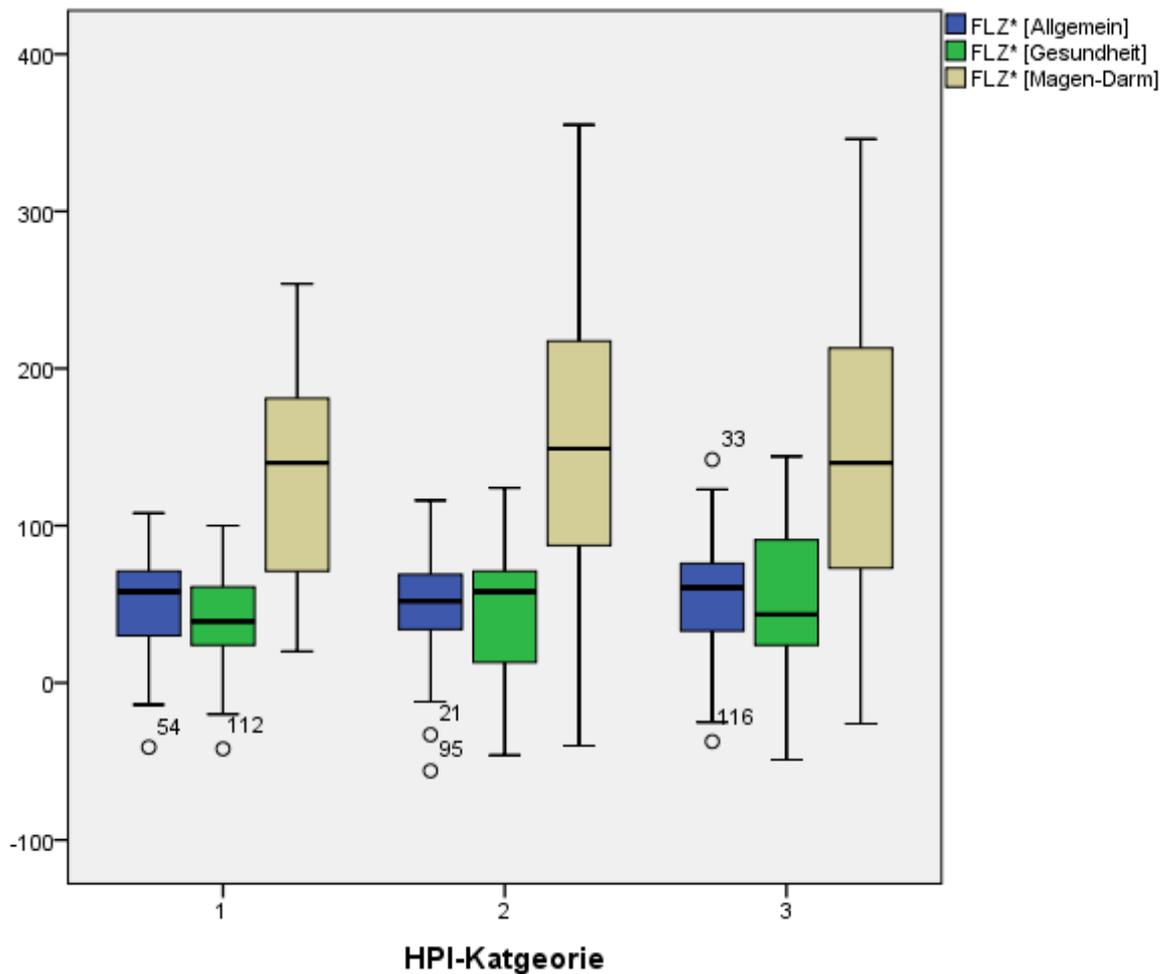


Abbildung 8: Boxplots mit der Verteilung der durchschnittlichen Lebenszufriedenheit getrennt nach HPI-Kategorien.

Als Ergebnis muss festgestellt werden, dass sich bei den Patienten unserer Untersuchung kein Zusammenhang zwischen der Beurteilung der Lebenszufriedenheit und der mit Hilfe der beiden Prognoseindices ermittelten Krankheitsschwere erkennen lässt.

Einschränkend muss daraufhin gewiesen werden, dass der Zeitpunkt 0 unserer Studie nicht zwingend dem Diagnosezeitpunkt entspricht und es somit möglich ist, dass eine über die Jahre hinweg entwickelte Akzeptanz der Erkrankung die Studienergebnisse verzerrt. Um diese These prüfen zu können, erfolgte im weiteren Verlauf wieder eine univariate Varianzanalyse, in welcher ausschließlich die Patienten Berücksichtigung fanden, bei denen die Rekrutierungsvisite mit dem Diagnosezeitpunkt identisch war ( $n=72$ ). Doch auch bei diesem Patientengut lassen sich für die drei FLZ-M-Module bei  $p$ -Werten  $> 0,05$  keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei CTP-Stadien beziehungsweise den drei HPI-Kategorien eruieren. Dementsprechend muss davon ausgegangen werden, dass das oben genannte Ergebnis Gültigkeit besitzt.

#### 4.7 Lebensqualität als prognose-beeinflussender Faktor

Im weiteren Verlauf wurde mit Hilfe der Cox-Regressions-Methode geprüft, ob die Lebenszufriedenheit zusätzlich zum CTP-Score beziehungsweise zum HPI einen prognostischen Wert für die Überlebenszeitverteilung hat.

Tabelle 18: Cox-Regression für die CTP-Stadien unter Berücksichtigung der Lebenszufriedenheit.

	HR	95%-KI	p-Wert
CHILD C (Ref.)	1		
CHILD A	0,391	0,182; 0,837	0,016
CHILD B	0,508	0,303; 0,853	0,010
FLZ-M Allgemein	1,007	1,000; 1,015	0,055
FLZ-M Gesundheit	0,996	0,989; 1,004	0,337
FLZ-M Magen-Darm	0,999	0,996; 1,003	0,655

Wald-Test für die 3 CHILD-Stadien:  $p=0,007$

Tabelle 18 bestätigt, dass das Risiko zu versterben mit dem Schweregrad der Erkrankung steigt. Die Wahrscheinlichkeit zu Versterben beträgt für CHILD-A-Patienten nur das 0,391-fache und für CHILD-B-Patienten nur das 0,508-fache des Hazards von CHILD-C-Patienten. Dabei ist der Unterschied zwischen den CTP-Stadien signifikant. In der Überlebensanalyse wurde weiterhin untersucht, ob sich die Vorhersagekraft des CTPs durch eine Berücksichtigung der Lebenszufriedenheit der Probanden optimieren lässt. Dabei muss festgehalten werden, dass die p-Werte für die allgemeine Lebenszufriedenheit, die gesundheitsbezogene Zufriedenheit und die Magen-Darmbezogene Zufriedenheit über dem Standardsignifikanzniveau von 0,05 liegen.

Tabelle 19: Cox-Regression für die HPI-Kategorien unter Berücksichtigung der Lebenszufriedenheit.

	HR	95%-KI	p-Wert
HPI 3 (Ref.)	1		
HPI 1	0,501	0,261; 0,963	0,038
HPI 2	0,827	0,496; 1,380	0,467
FLZ-M Allgemein	1,007	0,999; 1,015	0,088
FLZ-M Gesundheit	0,997	0,989; 1,005	0,427
FLZ-M Magen-Darm	0,998	0,995; 1,002	0,341

Wald-Test für die 3 HPI-Kategorien:  $p=0,116$

Auch für die HPI-Stadien zeigt sich ein reduzierte Überlebenswahrscheinlichkeit bei Verschlechterung der Prognose. Für HPI-1-Patienten beträgt das Risiko zu Versterben nur das 0,501-fache und für HPI-2-Patienten nur das 0,827-fache des Risikos von HPI-3-Patienten. Allerdings besteht hier nur für die HPI-Kategorien 1 und 3 ein signifikanter Unterschied. Für die HPI-Kategorien 2 und 3 konnte dieser nicht nachgewiesen werden. Zusammenfassend zeigt der Wald-Test für alle drei HPI-Kategorien bei einem p-Wert von 0,116, dass zwischen dem HPI und der Überlebenszeit von Zirrhosepatienten kein Zusammenhang existiert. Neben dem Halleschen Prognoseindex wurde in der Überlebensanalyse erneut die Lebenszufriedenheit der Studienteilnehmer berücksichtigt. Dabei muss erneut festgestellt werden, dass ausgehend vom Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie alle potenziellen Einflüsse zufälliger Natur sind.

Tabelle 20: Separate Cox-Regression für jedes der drei FLZ-M-Module.

	HR	95%-KI	p-Wert
FLZ-M Allgemein	1,003	0,997; 1,009	0,358
FLZ-M Gesundheit	0,998	0,993; 1,003	0,482
FLZ-M Magen-Darm	0,999	0,996; 1,002	0,433

Zur Bestätigung dieses Ergebnisses wurde im nächsten Schritt eine Cox-Regression für jedes Einzelne der drei FLZ-M-Module durchgeführt, wobei die Prognoseindices in der Gleichung keine Berücksichtigung fanden. Dabei lässt Tabelle 20 zwei Rückschlüsse zu: Zum einen ändern sich die Hazard Ratios bei Streichung der Prognoseindices aus der Berechnung kaum. Diese Tatsache bestätigt unsere Erkenntnis aus Kapitel 4.6, dass die Lebenszufriedenheit unserer

Studienpatienten unabhängig von ihrem Prognosestadium ist. Zum anderen sprechen die Hazard Ratios, welche gegen 1 tendieren mit ihren 95%-Konfidenzintervalle, welche die 1 inkludieren, und die p-Werte erneut gegen einen Einfluss der Lebenszufriedenheit auf die Überlebenswahrscheinlichkeit. Daran ändert sich auch dann nichts, wenn die Cox-Regression nur für die Patienten durchgeführt wird, bei denen sich der Diagnosezeitpunkt und der Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie entsprechen (FLZ-M Allgemein HR 1,002 (0,993-1,010), FLZ-M Gesundheit HR 0,999 (0,992-1,007) und FLZ-M Magen-Darm HR 0,999 (0,995-1,003)). Der prognostische Wert der Lebenszufriedenheit, gemessen mit den Fragen-zur-Lebenszufriedenheit-Modulen von Henrich et al., muss in unserer Studie folglich negiert werden.

## 5 Diskussion

### 5.1 Epidemiologische Daten

An der vorliegenden Studie nahmen 140 Probanden mit diagnostizierter Leberzirrhose teil. Das durchschnittliche Alter der Patienten lag bei 56,7 Jahren  $\pm$  11,2 Jahren. Dabei setzte sich die Untersuchungsgruppe aus 72,1% Männern und 27,9% Frauen zusammen. Mit 90,7% stellte die alkoholtoxische Leberzirrhose die häufigste Ursache der Erkrankung dar. Die aufwendige Patientenrekrutierung an 10 unterschiedlich großen Kliniken in Deutschland ermöglichte es eine repräsentative Patientenpopulation in die Studie aufzunehmen, was sich auch in der mit anderen Studien vergleichbaren Alters-, Geschlechts- und Ursachenstruktur bemerkbar macht (49, 50, 51, 52). Beispielhaft soll hier auf die Studien von Grünhage et al. und Schepke et al. verwiesen werden, welche an deutschen Kliniken durchgeführt wurden und somit ein ähnliches Patientengut repräsentieren. Grünhage et al. untersuchten 92 Patienten mit Leberzirrhose. Dabei lag das durchschnittliche Patientenalter bei 55 Jahren (19-76 Jahre). Mit 66% überwog der Anteil männlicher Probanden. Ebenso wie in unserer Studie wies der Großteil der Patienten eine äthyltoxische Zirrhose auf (59,8%), gefolgt von den viralen (15,2%) und kryptogenen (13,0%) Zirrhosen (52). Schepke et al. untersuchten 162 Leberzirrhotiker, deren Durchschnittsalter bei 57,0 Jahren  $\pm$  10,4 Jahren lag. Davon waren 64,2% männlichen Geschlechts. Mit 69,1% dominierten erneut Zirrhosen äthyltoxischer Genese, gefolgt von den viralen Leberzirrhosen mit 16,7% und den Zirrhosen anderer Genese mit 9,9% (51). Dabei fällt der überdurchschnittlich hohe Anteil äthyltoxischer Zirrhosen unseres Patientenkollektivs ins Auge. Die Ursache hierfür bleibt spekulativ. Fakt ist, dass der zunehmende Anteil nicht alkoholischer Steatohepatitiden in unserer Studie keine Berücksichtigung fand, diese Patienten aber häufig vorschnell den alkoholischen Steatohepatitiden zugeordnet werden, was zu einer Verzerrung der in unserer Studie erhobenen Daten geführt haben könnte (53). Im Hinblick auf die Repräsentativität unseres Patientengutes muss weiterhin kritisch angemerkt werden, dass die Rekrutierung der Patienten ausschließlich im klinischen Setting erfolgte und ambulante Patienten unberücksichtigt blieben. Daher wiesen 82,8% der Patienten bei Studieneinschluss eine mittlere bis schlechte Prognose auf. Ein vergleichbar hoher Anteil an Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose (80%) findet sich in der Studie von Grünhage et al., welche ebenfalls ausschließlich stationäre Patienten inkludierte.

## 5.2 Validität des Halleschen Prognoseindex

Ein Ziel unserer Studie war es den 1990 entwickelten HPI zu validieren. Dazu wurde die Fähigkeit des HPI mit der Fähigkeit des CTP-Scores- die Prognose von Leberzirrhosepatienten vorausschauend abzuschätzen- verglichen. Um eine Aussage über die Leistungsfähigkeit beider Scores treffen zu können, erfolgte eine ROC-Analyse.

Dabei lag die prognostische Güte des CTP-Scores für die 1-Jahres-Mortalität bei einer AUC von 0,64 (95%-Konfidenzintervall: 0,52-0,75). Bei Betrachtung der 5-Jahres-Mortalität verbesserte sich die AUC des CTP-Scores auf 0,70 (95%-Konfidenzintervall: 0,61-0,79). Auf einer groben Klassifizierung basierend, sprechen beide AUCs für eine schwache bis allenfalls befriedigende Leistung des CTP-Scores (54). Ursächlich für das mittelmäßige Abschneiden des CTP-Scores in unserer Studie könnten die folgenden drei Gründe sein: das Patientengut, die hilfswise Berechnung des CTP-Scores oder der Prognosescore selbst.

Dass das Patientengut repräsentativ ist und sich in einem mit anderen Studien vergleichbaren Rahmen bewegt, wurde bereits in Kapitel 5.1 erläutert. Ob das aktuelle Patientengut mit dem Patientenkollektiv vergleichbar ist, an welchem der CTP-Score 1973 entwickelt wurde, kann nicht abschließend geklärt werden, da Pugh et al. in ihrer Arbeit nicht näher auf die Alters- und Geschlechtsstruktur ihrer Studiengruppe eingehen. Mit 34,2% stellte die Gruppe der äthyltoxischen Leberzirrhosen damals gemeinsam mit den kryptogenen Zirrhosen (ebenfalls 34,2%) den größten Anteil der Zirrhosen dar, gefolgt von den viralen (15,7%) und den primär biliären Lebererkrankungen. Die Schweregrade unserer Studienteilnehmer und der damaligen Probanden sind nahezu identisch (CHILD A 17,1% versus 18,4%, CHILD B 35,7% versus 34,2% und CHILD C 47,1% versus 47,3%). Allein dieser Umstand weist darauf hin, dass sich die in unserer Studie ermittelte Vorhersagegüte des CTP-Scores nicht zufriedenstellend durch unser Patientenkollektiv erklären lässt (30).

Ebenso erscheint es unwahrscheinlich, dass das Ergebnis aufgrund der Berechnung des CTP-Scores auf diese Art verfälscht wurde. In die Berechnung des Scores gingen für die Variablen Albumin, Bilirubin und Quick die Originalwerte ein. Für die Variable Aszites wurde zwischen ausschließlich sonografisch detektierbarem Aszites und klinisch imponierendem Aszites unterschieden. Wenn der Aszites nur sonografisch ermittelt werden konnte, wurde von einer geringen Aszitesmenge ausgegangen, weshalb 2 Punkte vergeben wurden. Sobald der Aszites bereits klinisch sichtbar war, gingen 3 Punkte in die Berechnung ein, da von einer größeren Aszitesmenge auszugehen war. So konnte für die Variable Aszites eine annähernd korrekte Punktevergabe erfolgen. Für die Variable HE wurde 1 Punkt vergeben, wenn keine HE vorlag

und 2 Punkte, wenn der Patient eine HE aufwies. 3 Punkte wurden nicht vergeben, da unsererseits angenommen wurde, dass Patienten mit einer fortgeschrittenen HE nicht in der Lage wären die komplexen Fragen der FLZ-M-Module zu beantworten. Diese Berechnung des CTP-Scores legt nahe, dass den Studienteilnehmern mit einer HE (n=63) möglicherweise fälschlich zu niedrige Punktwerte und somit eine zu optimistische Prognose zugeordnet wurden. Da die diskriminative Fähigkeit des CTP-Scores in unserer Studie jedoch vor allem im Bereich der schlechten Prognosen versagt, ist davon auszugehen, dass die ROC-Analyse durch diese Form der Berechnung positiv beeinflusst wurde. Somit ist es zwar wahrscheinlich, dass unsere Berechnung des Scores die Ergebnisse der ROC-Analyse verzerrt, das Abschneiden des CTP-Scores jedoch eher verbessert und somit nicht für die schwache Performance des Scores verantwortlich ist. Dementsprechend ist davon auszugehen, dass die Ursache für die mangelhafte Leistung des CTP-Scores im Score selbst begründet liegt. Diese Annahme verstärkt sich bei Berücksichtigung eines systematischen Reviews von Peng et al., welches beziehungsweise auf 119 Beobachtungsstudien die Vorhersagegüte des CTP-Scores analysierte. Dabei wurde in 28 Studien die 1-Jahres-Mortalität von Patienten mit Leberzirrhose untersucht. In zwei Studien betrug die AUC des CTP-Scores 0,5 – 0,6. In 12 Studien lag die AUC zwischen 0,6 – 0,7 und in 13 Studien zwischen 0,7 – 0,8, also in einem mit unserem Ergebnis vergleichbaren Bereich. Nur 4 Studien eruierten eine AUC > 0,8 und somit ein gutes Resultat (55). Diesen Werten ist zu entnehmen, dass die prognostische Genauigkeit des CTP-Scores bezüglich der 1-Jahres-Mortalität aufgrund der hohen Restunsicherheit bei der Prognoseabschätzung insgesamt zu wünschen übriglässt. Vergleichsdaten für die 5-Jahres-Mortalität liegen leider nicht vor, weshalb hier auf eine genauere Analyse verzichtet werden muss. Ursächlich für die allenfalls befriedigende Vorhersagegüte des CTP-Scores sind vermutlich die bereits in Kapitel 1.1.7 erläuterten Kritikpunkte, welche zur Entwicklung alternativer Prognoseindices geführt hatten.

Leider konnte der HPI, welcher auf der Grundlage statistischer Analysen entwickelt worden war und dem CTP-Score dementsprechend überlegen sein sollte, noch weniger als Mortalitätsprädiktor überzeugen. Bei einer AUC von 0,52 (95%-Konfidenzintervall: 0,40-0,64) geht seine Vorhersagekraft nahezu gegen Null. Etwas besser scheint die Performance des HPI in der Vorhersage der Langzeitmortalität zu sein. Doch auch hier bleibt er hinter dem CTP-Index zurück.

Die Gründe für das enttäuschende Abschneiden des HPI als Prädiktor für die Mortalität bei Zirrhosepatienten bleiben Diskussionsgegenstand. Das aktuelle Patientenkollektiv und das Patientenkollektiv, an welchem der HPI entwickelt wurde, ähneln einander in der

Altersstruktur ( $56,7 \pm 11,2$  Jahre versus  $54,2 \pm 11,6$  Jahre), der Geschlechterverteilung (72,1% Männer versus 65,6% Männer) und dem Schweregrad der Erkrankung (HPI 1 23,4% versus 21,7%, HPI 2 39,4% versus 44,6% und HPI 3 37,2% versus 33,7%). Ob sich die Ätiologien der Patientenkollektive gleichen, kann nicht mehr nachvollzogen werden, da damals eine kombinierte ätiologisch-morphologische Klassifikation vorgenommen wurde. Insgesamt erscheint es aufgrund der genannten Ähnlichkeiten jedoch unwahrscheinlich, dass die schlechte Leistung des HPI auf strukturellen Unterschieden zwischen den Patientenkollektiven basiert.

Als gravierenden Unterschied zwischen der aktuellen Studie und der Studie von Rink und Haerting 1990 muss auf den Zeitpunkt der Diagnosestellung hingewiesen werden, welcher in unserer Arbeit zum Teil schon Jahre zurückliegt, während der Ausgangspunkt für die Bestimmung der Prognose in der Originalarbeit dem Zeitpunkt der Diagnosestellung entsprach (56). Trotz dieses zeitlichen Unterschieds fällt auf, dass ein Großteil der Patienten deutlich länger überlebt als mit dem HPI geschätzt wurde. So überleben die Patienten der HPI-3-Kategorie, welche geschätzt maximal ein Jahr überleben sollten, im Median  $3,729 \pm 0,565$  Jahre. Vermutlich ist diese Tatsache auf den enormen medizinischen Fortschritt zurückzuführen. Seit der Entwicklung des HPI, welche auf Daten aus den Jahren 1969 bis 1974 beruht, hat sich die Leberzirrhose durch bessere therapeutische Möglichkeiten zu einer chronischen Erkrankung entwickelt, welche über Jahre stabil verlaufen kann (57). Die geschätzten Überlebenszeiten der Originalarbeit von Rink et al. scheinen somit historischer Natur zu sein.

Weitere Gründe für das schlechte Abschneiden des HPI in unserer Studie liegen im Score selbst begründet. So weisen Rink et al. selbst auf den semiprosppektiven, unizentrischen Charakter ihrer Studie als limitierenden Faktor hin (58). Möglicherweise hat diese Einschränkung eine Über- beziehungsweise Unterschätzung einzelner Merkmale und Parameter, die in die Berechnung des HPI eingehen, bewirkt. D'Amico et al. veröffentlichten 2006 ein Review über insgesamt 118 Studien, in denen 174 unterschiedliche Variablen in Bezug auf ihre prognostische Wertigkeit untersucht wurden. Dabei konnte in keiner Studie ein signifikanter Einfluss von Immunglobulin A, einem in den HPI eingehenden Laborparameter, auf die Prognose eines Patienten mit Leberzirrhose ausgemacht werden. Ebenso erscheinen die Aussagekraft der GGT, des Kaliums, des Cholesterins und der Spider naevi, ebenfalls Bestandteile des HPI, fraglich, da diese Laborparameter und Merkmale in mehreren Studien als nicht-signifikant gewertet wurden. So konnte zum Beispiel die GGT nur in einer von insgesamt 25 Studien als prognostische Variable identifiziert werden (27).

Als Fazit dieser Ausarbeitung muss letztlich festgestellt werden, dass der CTP-Score - als empirisch entwickelter Prognoseindex – enttäuschender Weise allenfalls befriedigende Ergebnisse liefert. Im Vergleich zum CTP-Score kann der HPI jedoch noch weniger als Mortalitätsprädiktor überzeugen. Daher muss von seiner Anwendung im klinischen Alltag abgeraten werden. Es stellt sich die Frage, ob andere mathematisch ermittelte Prognoseindices, wie zum Beispiel der MELD-Score, verlässlichere Leistungen erbringen. Dazu soll erneut auf das Review von Peng et al. verwiesen werden, in welchem der CTP-Score mit dem MELD-Score hinsichtlich seiner prognostischen Güte verglichen wird. Als Fazit wird hier festgehalten, dass sich der CTP-Score und der MELD-Score nahezu ebenbürtig sind, auch wenn sie je nach Fragestellung (Krankenhausmortalität, 3-Monats-Mortalität, 6-Monats-Mortalität, etc.) unterschiedlich stark performen (55).

### **5.3 Auswirkung des Schweregrades der Erkrankung auf die Lebensqualität**

Der Einfluss chronischer Erkrankungen auf die Lebensqualität scheint unumstritten. Insbesondere bei Patienten mit Leberzirrhose beeinflussen verschiedenste Symptome wie Müdigkeit, Juckreiz, Verlust des Selbstwertgefühls, Depressionen aber auch auftretende Komplikationen, wie zum Beispiel Aszites die Lebensqualität und das Wohlbefinden der Patienten (59). So konnte auch in dieser Arbeit nachgewiesen werden, dass die Lebensqualität bei Patienten mit Leberzirrhose signifikant schlechter ist als bei gesunden Probanden. Damit bestätigen wir die Ergebnisse vergleichbarer Arbeiten (59, 60, 61).

Ein inhaltlicher Schwerpunkt dieser Dissertation beschäftigte sich unter anderem mit der Auswirkung des Schweregrades der Erkrankung auf die Lebenszufriedenheit. Dabei gingen wir initial von einem progredienten Verlust der Lebenszufriedenheit bei zunehmender Krankheitsschwere aus. Diese These stützend, konnten Marchesini et al. in einer italienischen Studie mit 544 Probanden eine deutliche Abnahme der Lebenszufriedenheit bei Fortschreiten der Leberzirrhose und somit höherem CTP-Stadium demonstrieren (61). Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Afendy et al., welche herausfanden, dass CHILD-A-Patienten eine deutlich bessere Lebensqualität als CHILD-B- und -C-Patienten aufweisen (59) und Younossi et al., welche eine Beziehung zwischen einer reduzierten Lebenszufriedenheit und dem Schweregrad der Zirrhose herstellen konnten (60).

In unserer Arbeit ließ sich entgegen unserer anfänglichen Erwartungen kein Zusammenhang zwischen der Ausprägung der Leberzirrhose und dem fortschreitenden Verlust von Lebensqualität feststellen.

Eine Studie von Häuser et al. konnte ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen der gemessenen Lebenszufriedenheit und dem Zirrhosestadium nachweisen (62). Ebenso kamen Parkash et al. zu dem Schluss, dass Messinstrumente wie der CTP-Score als Maß für die Erkrankungsschwere keine Rückschlüsse auf die Lebensqualität zulassen (63). Diese Aussage deckt sich mit den Ergebnissen einer nordamerikanischen Studie, die ebenfalls nachweisen konnte, dass die Lebensqualität nicht von der Schwere der Erkrankung beeinflusst wird (64). Warum sich in unserer Arbeit sowie in den oben genannten Studien keine Assoziation zwischen der Lebenszufriedenheit der Probanden und dem Schweregrad ihrer Erkrankung herstellen ließ, bleibt Diskussionsgegenstand.

Ein potenzieller Grund könnte der zum Teil Jahrzehnte zurückliegende Diagnosezeitpunkt sein, der über die Jahre hinweg zu einem Wandel der ursprünglichen Werte und Beurteilungsmaßstäbe geführt hat. Zahlreiche Studien belegen, dass sich das Anspruchsniveau chronisch Kranker in Bereichen, die durch die Krankheit stark beeinträchtigt sind, an die neue Situation anpasst, so dass sich die Erkrankung nicht zwingend auf die Lebenszufriedenheit der Patienten auswirkt (65). Gegen diese Annahme spricht, dass sich in unserer Arbeit auch für die Patienten, bei denen der Diagnosezeitpunkt dem Rekrutierungszeitpunkt entsprach, keine Unterschiede in der Lebenszufriedenheit zwischen den Prognosegruppen ausmachen ließen. Weiterhin untersuchten auch Afendy et al., Younossi et al. und Marchesini et al. hauptsächlich Patienten mit zurückliegendem Diagnosedatum, konnten im Gegensatz zu uns aber signifikante Abstufungen feststellen. Marchesini et al. konnten sogar eindeutig nachweisen, dass es keinen Zusammenhang zwischen der Erkrankungsdauer und der Lebenszufriedenheit gibt. So wiesen Patienten mit einer kürzlich diagnostizierten Leberzirrhose eine vergleichbare Lebenszufriedenheit wie Patienten mit langjährig-bestehenden Zirrhosen auf (61). Somit scheint es erwiesen, dass der Diagnosezeitpunkt eher keinen Einfluss auf unser Ergebnis hatte und nach anderen Gründen für die divergierenden Ergebnisse zwischen den Studien gesucht werden muss.

Als mögliche Erklärung für unsere Ergebnisse muss folglich die Zusammensetzung unserer Studienpopulation in Betracht gezogen werden. In diesem Zusammenhang fällt auf, dass die Gruppe der > 65-jährigen Patienten in unserer Studie ihre Lebensqualität äußerst positiv bewertete und dabei sogar positivere Antworten als die Normalbevölkerung zu Protokoll gab, auch wenn dieser Unterschied bei  $p=0,122$  nicht als signifikant gewertet werden konnte. Einen vergleichbaren Trend konnten auch Marchesini et al. feststellen, welche ihn auf die niedrige Prävalenz anderer Erkrankungen, wie Herzinfarkte oder Herz-Kreislauf-Erkrankungen, bei Leberzirrhotikern zurückführten. Ebenso halten es Marchesini et al. für möglich, dass sich ältere Patienten besser mit gesundheitlichen Einschränkungen abfinden können (61). Da die

Gruppe der > 65-Jährigen in unserer Studie mit n=30 relativ stark vertreten ist, könnte hier eine mögliche Ursache für die homogene Verteilung der Lebenszufriedenheit zwischen den Prognosegruppen zu finden sein. Dagegen spricht, dass Marchesini et al. im Gegensatz zu uns eine Korrelation zwischen der Lebenszufriedenheit ihrer Probanden und dem Schweregrad der Zirrhose nachweisen konnten, obwohl das Patientengut mit einem Durchschnittsalter von 60 Jahren  $\pm$  11 Jahren älter als unsere Studiengruppe war. Weiterhin halten Häuser et al., Parkash et al. und Sumskiene et al. einen Zusammenhang zwischen dem Alter und der Lebenszufriedenheit von Zirrhosepatienten für ausgeschlossen (62, 63, 66).

In sämtlichen genannten Studien dominiert, ebenso wie in unserer Studie, der Männeranteil. Übereinstimmend kommen nahezu alle Autoren zu dem Ergebnis, dass das Geschlecht der Studienteilnehmer keinen Einfluss auf die Lebenszufriedenheit hat, so dass dieser Aspekt vernachlässigt werden kann (61, 62, 63, 64, 66).

Alle genannten Studien weisen hinsichtlich ihrer ätiologischen Zusammensetzung gravierende Differenzen zu unserer Studie auf, da der Anteil viral-bedingter Zirrhosen deutlich überwiegt. Da ein Großteil der vergleichbaren Studien zur Lebenszufriedenheit bei Zirrhosepatienten keinen Hinweis auf eine Assoziation zwischen der Genese der Zirrhose und der Lebenszufriedenheit der Probanden herstellen kann, verdient jedoch auch dieser Umstand keine weitere Beachtung (61, 62, 64, 66).

Am Wahrscheinlichsten lassen sich die divergierenden Ergebnisse zwischen den Studien, welche eine Korrelation zwischen der Lebenszufriedenheit und dem Schweregrad der Erkrankung sehen und den Studien, welche diese negieren, durch die Verteilung der CTP-Stadien innerhalb der Studien erklären. Während Afendy et al. und Younossi et al. überwiegend Patienten mit milder Leberzirrhose untersuchten, dominiert in unserer Studie sowie in den Studien von Parkash et al. und Saab et al. die Gruppe der fortgeschrittenen Leberzirrhosen. Da diese Patientengruppe insgesamt einer hohen Beeinträchtigung ihrer Lebensqualität unterliegt, kann sich eine genauere Differenzierung innerhalb der CTP-Stadien als schwierig erweisen. Dieses Testuntergrenzeneffekt beziehungsweise floor effect genannte Phänomen lässt sich auch in unserer Arbeit beobachten, da mehr als 80% unserer Probanden ein fortgeschrittenes Zirrhosestadium aufweisen. Somit sind unsere Daten mit ähnlichen Studien zur Lebensqualität bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen vereinbar (67, 68).

Neben dem Patientenkollektiv muss auch ein möglicher Einfluss der Messinstrumente, mit denen die Schwere der Erkrankung beziehungsweise die Lebenszufriedenheit eruiert wurde, auf das ermittelte Ergebnis diskutiert werden.

Die Erkrankungsschwere wurde in unserer Studie unter anderem auf dem CTP-Score basierend bestimmt. Dieser kam auch in den genannten Studien zum Einsatz. Da die Schwächen des CTP-Scores im Allgemeinen und in unserer Studie im Besonderen bereits in Kapitel 5.2 erläutert wurden, soll hier nicht weiter auf diesen Punkt eingegangen werden.

Die Lebenszufriedenheit wurde im Rahmen unserer Studie mit den FLZ-M-Modulen von Henrich et al. ermittelt. Diese kamen in keiner anderen Studie zur Anwendung, was die Vergleichbarkeit unserer Studienergebnisse mit den Ergebnissen von Marchesini et al., Häuser et al. et cetera erschwert. Ein Großteil der Studien bezieht sich auf den Short Form (36) Gesundheitsfragebogen (SF-36) als krankheitsunspezifisches Messinstrument zur Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebenszufriedenheit (59, 60, 61, 62, 64). Younossi et al., Häuser et al. und Saab et al. nutzen zusätzlich zum SF-36 den Chronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ), einen Leberzirrhose-spezifischen Fragebogen, zur Bestimmung der Lebenszufriedenheit ihrer Probanden, während sich Parkash et al. und Sumskiene et al. nur auf den CLDQ beziehen (63, 66). Dabei geben Henrich et al. selbst zu Protokoll, dass zwischen den FLZ-M-Modulen und dem SF-36 bei einem Pearson Korrelationskoeffizienten von 0,10 bis 0,64, was einer gemeinsamen Varianz von 14 bis 41% entspricht, nur eine geringe Wechselwirkung besteht. Henrich et al. führen diesen Umstand darauf zurück, dass der SF-36 ausschließlich den Funktionsstatus der Patienten und ihre Beschwerden berücksichtigt, ohne eine subjektive Bewertung und Gewichtung einzubeziehen (47).

#### **5.4 Lebensqualität als prognosebeeinflussender Parameter**

Verschiedene neuere Studien konnten einen Zusammenhang zwischen der Lebensqualität und dem Überleben bei chronischen Erkrankungen wie Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus und Niereninsuffizienz nachweisen. Dabei zeigte sich deutlich, dass eine bessere Lebensqualität das Überleben günstig beeinflusst (69, 70, 71).

Ob sich diese Aussage auch auf die Leberzirrhose als chronische Erkrankung übertragen lässt, war eine zentrale Fragestellung der vorliegenden Arbeit. Überraschenderweise konnten wir keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Lebenszufriedenheit und der Überlebenschancen nachweisen. Dies betraf sowohl die allgemeine Lebenszufriedenheit als auch die Aspekte Gesundheit und Magen-Darm. Damit liefert unsere Untersuchung kontroverse Ergebnisse zu mehreren kürzlich veröffentlichten Studien. Tanikella et al. untersuchten von 2003 bis 2006 in einer prospektiven Studie 252 Patienten mit chronischen Lebererkrankungen. Dabei kamen sie zu dem Ergebnis,

dass ein reduziertes körperliches Wohlbefinden mit einer gesteigerten Sterblichkeit assoziiert ist. Das mentale Wohlbefinden hatte dahingegen keinerlei Einfluss auf die Mortalität (72).

Gao et al. konnten sowohl für das körperliche als auch für das mentale Wohlbefinden eine Assoziation mit dem Überleben nachweisen. Sie untersuchten von September 2009 bis September 2011 415 Patienten mit chronischen Lebererkrankungen an einer großen chinesischen Universitätsklinik (73).

Auch Kanwal et al. kamen zu dem Schluss, dass eine höhere Lebensqualität eine niedrigere Mortalität bei Patienten mit Leberzirrhose prognostizieren kann. In dieser prospektiv angelegten Studie wurden von März 2004 bis Juni 2006 156 Zirrhosepatienten an der University of California in Los Angeles untersucht (74).

Doch wie lässt sich die Diskrepanz zwischen den Ergebnissen unserer Studie und den genannten Arbeiten erklären?

Auffällig ist, dass der Beobachtungszeitraum vergleichbarer Studien deutlich kürzer ist als in unserer Arbeit. Kanwal et al. gehen sogar davon aus, dass die Lebenszufriedenheit als variables Konstrukt vorwiegend zur Prognose der Kurzzeit-Mortalität geeignet ist. Denkbar wäre daher, dass der Zeitraum zwischen Bestimmung der Lebenszufriedenheit und den Endpunkten der Studie in unserer Arbeit zu weit gefasst war, um die prognostische Wirksamkeit der Lebenszufriedenheit tatsächlich erfassen zu können.

Bezüglich des Diagnosezeitpunktes bestehen zwischen unserer und den Vergleichsarbeiten keine Unterschiede. Tanikella et al. und Kanwal et al. untersuchten in ihren Studien vorrangig Lebertransplantations-Kandidaten mit langjährig bestehender Leberzirrhose und auch bei Gao et al. lässt sich aus dem Kontext entnehmen, dass die Diagnose Leberzirrhose bei den meisten Probanden bereits in der Vergangenheit gestellt wurde. Ein lead-time bias erklärt die unterschiedlichen Studienergebnisse dementsprechend nicht.

Die Patientenkollektive unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Alters- und Geschlechterstruktur marginal. Mit durchschnittlich  $54 \pm 11,5$  Jahren sind die Patienten der genannten Studien etwas jünger und weisen mit einem durchschnittlichen Männeranteil von 59% einen höheren Anteil weiblicher Studienteilnehmerinnen auf. Ätiologisch dominieren die viral-bedingten Lebererkrankungen. Nur Tanikella et al. untersuchte hauptsächlich Patienten mit äthyltoxischen Leberzirrhosen. Da sowohl Tanikella et al. als auch Kanwal et al. bei ihrer Suche nach Confoundern zu dem Ergebnis kamen, dass das Alter, die Geschlechterverteilung und die Ätiologie der Zirrhose keinen Einfluss auf die Lebenszufriedenheit haben, ist davon auszugehen, dass die genannten Unterschiede zwischen den Patientenkollektiven keine Relevanz für die differierenden Ergebnisse haben und diese auch nicht erklären können. Das Hauptaugenmerk gilt somit der Zusammensetzung der Studiengruppen hinsichtlich des

Schweregrades der Erkrankung. Dabei fällt auf, dass in jeder der vorliegenden Studien überwiegend stabile Patienten mit niedrigen Zirrhosestadien untersucht wurden. Dieser Umstand spiegelt sich auch in der niedrigen Mortalitätsrate von < 20% wider. Die so entstehende Stichprobenverzerrung lässt eine Übertragung der Ergebnisse auf die Gesamtheit der Leberzirrhosepatienten dementsprechend nur bedingt zu.

Weiterhin ist anzumerken, dass Patienten mit fortgeschrittener HE mit der Begründung, dass diese Patienten Schwierigkeiten mit der Bearbeitung der Fragebögen haben könnten und dies die Reliabilität der Skalen gefährden könne, aus den vorliegenden Studien ausgeschlossen wurden. Dieser Ausschluss limitiert die externe Validität, das heißt die Generalisierbarkeit der genannten Studien

Dabei kam in den herangezogenen Studien als Messinstrument für die Lebenszufriedenheit vorrangig der SF-36 zum Einsatz. Nur Kanwal et al. nutzten den Short Form Liver Disease Quality of Life- Fragebogen, ein leber-spezifisches Messinstrument. Wie in Kapitel 5.3 erläutert, ergeben sich aufgrund der geringen Korrelation der FLZ-M-Module mit dem SF-36 Schwierigkeiten hinsichtlich der Vergleichbarkeit unserer Ergebnisse mit den genannten Studien (72, 73, 74).

## **5.5 Limitationen dieser Studie**

In der vorliegenden Studie konnten wichtige Daten zur Prognose der Leberzirrhose gesammelt und untersucht werden. Sie wies jedoch auch Limitationen auf, die im Folgenden besprochen werden sollen.

Durch die aufwendige Patientenrekrutierung an insgesamt 10 Kliniken und den langen Beobachtungszeitraum konnte zwar eine repräsentative Studienpopulation gewonnen und nachverfolgt werden, es ergaben sich aber auch einige Nachteile.

Durch häufig wechselndes Personal in den Studienzentren kam es zu unregelmäßigen beziehungsweise ausbleibenden Untersuchungsterminen mit konsekutiver Steigerung der Drop-out-Rate. So befanden sich im Januar 2008 nur noch 15% der Probanden in kontinuierlicher Nachbeobachtung, was eine Auswertung der Daten erheblich erschwerte.

Eine Beurteilung der Prognoseindices hinsichtlich eines Fortschreitens der Leberzirrhose oder einer Besserung des Gesundheitszustandes durch therapeutische Maßnahmen beziehungsweise Änderung von Verhaltensweisen (zum Beispiel Alkoholabstinenz) wurde dadurch nahezu unmöglich. Aus diesem Grund wird in der vorliegenden Dissertation ausschließlich auf die Überlebenswahrscheinlichkeit und die Lebensqualität zum Zeitpunkt der

Rekrutierungsvisite Bezug genommen. Eine Differenzierung der Todesursache fand bei der Ermittlung der Überlebenszeit aus den vorstehenden Gründen keine Berücksichtigung. Dieses Vorgehen entspricht vergleichbaren Überlebenszeitstudien, da übereinstimmend Interaktionen zwischen der Grunderkrankung Leberzirrhose und der tatsächlichen Todesursache angenommen werden (75).

Eine weitere potenzielle Fehlerquelle, welche sich durch die Personalwechsel ergab, bezog sich auf die Datenerhebung, welche sich zunehmend durch unvollständig erhobene laborchemische und klinische Befunde auszeichnete. Um diesen Missstand auszugleichen, wurde, wie in Kapitel 3.4.2 bereits erläutert, auf die gängige Praxis der Single Imputation zurückgegriffen. Damit einher gehen eine Varianzverzerrung sowie ein Verlust der Präzision.

Auch hinsichtlich der gewählten Methodik zur Ermittlung der patientenbezogenen Lebensqualität ergeben sich mögliche Fehler. Da es sich bei dem FLZ-M um ein Selbstbeurteilungsverfahren handelt, könnten einzelne Probanden ihre Lebensqualität über- oder – unterschätzt haben. Ein Umstand, der diese Aussage zu bestätigen scheint, ist, dass in der vorliegenden Studie auch Patienten mit fortgeschrittener HE Berücksichtigung fanden, obwohl diese aufgrund einer fortschreitenden subkortikalen Dysfunktion häufig in kognitiven Störungen resultiert, was eine Fehlinterpretation des Fragebogens durch die Probanden möglich macht (76).

## **5.6 Ausblick**

In unserer Arbeit konnten sowohl der CTP-Score als empirisch-ermittelter Score als auch der HPI als mathematisch-ermittelter Prognoseindex nicht restlos überzeugen. Aktuell gilt der MELD-Score als mathematisch-eruiertes Prognosetool als Maß aller Dinge, auch wenn diverse Studien nachweisen konnten, dass seine prognostische Güte vergleichbar mit der Vorhersagekraft des CTP-Scores ist. Peng et al. empfehlen daher in ihrer Studie zur Prognose der Leberzirrhose eine Kombination von CTP- und MELD-Score als Ausgangsbasis des ärztlichen Handelns, da der eine Score die klinischen Beschwerden der Patienten und der andere Score laborchemische Veränderungen besonders präzise darstellen kann und sich die Stärken und Schwächen beider Scores auf diese Art und Weise ergänzen beziehungsweise relativieren. Alternativ raten Peng et al. zur Entwicklung neuer Prognoseindices, welche eine akkurate Prognoseabschätzung ermöglichen und nach erfolgreicher Fertigstellung anhand prospektiv angelegter Studien validiert werden sollten (55). Dieser Empfehlung möchten wir uns anschließen.

Weiterhin empfehlen wir routinemäßig die Berücksichtigung von Lebenszufriedenheitsdaten als Ausgangsbasis für Therapiestrategien, chirurgische Interventionen, Rehabilitationsmaßnahmen, die Palliativmedizin und klinische Studien. Obwohl wir in unserer Arbeit keinen Zusammenhang zwischen der Lebenszufriedenheit der Leberzirrhose-Patienten und ihrer Prognose beziehungsweise ihrem Überleben herstellen konnten, konnten diverse Studien nachweisen, dass die subjektive Lebenszufriedenheit ein wichtiger prognostischer Indikator ist, welcher die etablierten Scores ergänzen kann. Weitere prospektiv-angelegte Studien zur Identifizierung eines einheitlichen Messinstruments der Lebenszufriedenheit und zur prognostischen Wirkung der Lebenszufriedenheit sind notwendig, um das Wohlbefinden von Zirrhosepatienten nachhaltig optimieren zu können (77).

## 6 Zusammenfassung

Mit Hilfe der vorliegenden Arbeit sollten eine Prüfung der Validität und der Praxistauglichkeit des HPI erfolgen. Weiterhin sollte der Zusammenhang zwischen Lebensqualität und Prognose der Leberzirrhose untersucht und beurteilt werden, ob sich eine hohe Lebensqualität positiv auf den Krankheitsverlauf auswirkt.

Zu diesem Zwecke wurden im Rahmen einer prospektiv angelegten, multizentrischen Studie Daten akquiriert und statistisch ausgewertet.

Dabei wies der CTP-Score, als Referenz-Score zum HPI, mit einer AUC von 0,64 für die 1-Jahres-Mortalität und einer AUC von 0,70 für die 5-Jahres-Mortalität eine befriedigende Leistung auf. Dieses Resultat geht mit den Ergebnissen vergleichbarer Studien konform, muss aufgrund der hohen Ungenauigkeit bei der Prognosevorhersage jedoch als enttäuschend eingestuft werden. Die Ursache für die allenfalls befriedigende Leistung des CTP-Scores liegt im Score selbst begründet, welcher auf subjektiv eruierten und gewichteten Parametern basiert, was eine Über- beziehungsweise Unterschätzung einzelner Variablen bedingt.

Leider konnte der HPI mit einer AUC von 0,52 (1-Jahres-Mortalität) beziehungsweise 0,64 (5-Jahres-Mortalität) noch weniger als Mortalitätsprädiktor überzeugen. Auch hier muss der Entwicklungsprozess für die schlechte Performance des Prognoseindex verantwortlich gemacht werden.

Da in einem großen Review von Peng et al. aus dem Jahre 2016 der mathematisch-ermittelte MELD-Score, welcher seit 2002 zur Vergabe von Lebertransplantaten genutzt wird, ebenfalls nicht deutlicher überzeugen konnte, muss als Fazit dieser Arbeit festgehalten werden, dass die Entwicklung neuer prognostischer Modelle, welche eine akkurate Prognoseabschätzung ermöglichen, unabdingbar ist.

Eine Optimierung der etablierten Prognoseindices, durch Berücksichtigung der Lebenszufriedenheit von Zirrhosepatienten, gelang in unserer Arbeit nicht, da für die Lebensqualität als möglicher prognosebeeinflussender Faktor kein signifikanter Einfluss auf das Überleben der Studienteilnehmer nachgewiesen werden konnte. Damit weisen wir konträre Ergebnisse zu mehreren kürzlich veröffentlichten internationalen Studien zur Lebensqualität bei Leberzirrhose auf. Eine weiterführende Studie mit Verwendung eines internationalen Messinstrumentes, wie zum Beispiel dem Short Form (36) Gesundheitsfragebogen könnte Aufschluss über die Übertragbarkeit unserer Ergebnisse geben. Dies erscheint vor allem vor dem Hintergrund der zunehmenden Beschäftigung mit diesem Thema in der Arzt-Patienten-Beziehung sowie im Gesundheitssystem von Relevanz. Als

Grundstein für weitere Untersuchungen kann die vorliegende Arbeit eine wichtige Ausgangsbasis bieten.

## LITERATURVERZEICHNIS

- (1) Schuchmann M: Klinisches Management der Leberzirrhose und ihrer Komplikationen. Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, 2014, S. 1-11.
- (2) Sauerbruch T, Appenrodt B, Schmitz V and Spengler U (2013) Conservative and interventional treatments for liver cirrhosis—part 2 of a series on liver cirrhosis. *Dtsch Arztebl Int* 110(8): 126–32.
- (3) Bahr M und Manns M (1999) Leberzirrhose. *Internist* 40: 1308.
- (4) Graudal N, Leth P, Mårbjerg L and Galløe AM (1991) Characteristics of cirrhosis undiagnosed during life: a comparative analysis of 73 undiagnosed cases and 149 diagnosed cases of cirrhosis, detected in 4929 consecutive autopsies. *J Intern Med* 230: 165-171.
- (5) Savolainen VT, Penttilä A and Karhunen PJ (1992) Delayed Increases in Liver Cirrhosis Mortality and Frequency of Alcoholic Liver Cirrhosis Following an Increment and Redistribution of Alcohol Consumption in Finland: Evidence from Mortality Statistics and Autopsy Survey Covering 8533 Cases in 1968–1988. *Alcohol Clin Exp Res* 16: 661-664.
- (6) Heidelbaugh JJ and Bruderly M (2006) Cirrhosis and chronic liver failure: part I. Diagnosis and evaluation. *Am Fam Physician* 74: 756.
- (7) Goldberg E and Chopra S (2015) Cirrhosis in adults: Etiologies, clinical manifestations and diagnosis. UpToDate.
- (8) Udell JA, Wang CS, Tinmouth J, FitzGerald JM, Ayas NT, Simel DL, Schulzer M, Mak E and Yoshida EM (2012) Does this patient with liver disease have cirrhosis? *JAMA* 307(8): 832-842.
- (9) Castera L (2012) Noninvasive Methods to Assess Liver Disease in Patients With Hepatitis B or C. *Gastroenterology* 142: 1293-1302.

- (10) Lee HS, Kim JK, Cheong JY, Han EJ, An SY, Song JH, Jung YJ, Jeon SC, Jung MW, Jang EJ and Cho SW (2010) Prediction of compensated liver cirrhosis by ultrasonography and routine blood tests in patients with chronic viral hepatitis. *Korean J Hepatol* 16(4): 369-75.
- (11) Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC and Smith AD (2009) Liver biopsy. *Hepatology* 49: 1017-1044.
- (12) Jepsen P, Ott P, Andersen PK, Sørensen HAT and Vilstrup H (2010) Clinical course of alcoholic liver cirrhosis: A Danish population-based cohort study. *Hepatology* 51: 1675-1682.
- (13) Trinchet J, Chaffaut C, Bourcier V, Degos F, Henrion J, Fontaine H, Roulot D, Mallat A, Hillaire S, Cales P, Ollivier I, Vinel J, Mathurin P, Bronowicki J, Vilgrain V, N'Kontchou G, Beaugrand M and Chevret S (2011) Ultrasonographic surveillance of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: A randomized trial comparing 3- and 6-month periodicities. *Hepatology* 54: 1987-1997.
- (14) De Franchis R (2010) Revising consensus in portal hypertension: Report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 53: 762-768.
- (15) Tsochatzis EA, Bosch J and Burroughs AK (2012) New therapeutic paradigm for patients with cirrhosis. *Hepatology* 56: 1983-1992.
- (16) Anty R, Marjoux S, Iannelli A, Patouraux S, Schneck AS, Bonnafous S, Gire C, Amzolini A, Ben-Amor I, Saint-Paul MC, Marine-Barjoan E, Pariente A, Gugenheim J, Gual P and Tran A (2012) Regular coffee but not espresso drinking is protective against fibrosis in a cohort mainly composed of morbidly obese European women with NAFLD undergoing bariatric surgery. *J Hepatol* 57: 1090-1096.
- (17) Robert Koch Institut (August 2014)  
Epidemiologisches Bulletin

(Online im Internet:)

[https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2014/Ausgaben/34\\_14.pdf;jsessionid=BE3FD831FCFD3E7E0ED28DB9EC17E995.1\\_cid298?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2014/Ausgaben/34_14.pdf;jsessionid=BE3FD831FCFD3E7E0ED28DB9EC17E995.1_cid298?__blob=publicationFile) (Stand: 05.03.2019, 16:44).

- (18) Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Grace ND, Burroughs, AK, Planas R, Escorsell A, Garcia-Pagan JC, Patch D, Matloff DS, Gao H and Makuch R (2005) Beta-Blockers to Prevent Gastroesophageal Varices in Patients with Cirrhosis. *N Engl J Med* 353: 2254-2261.
- (19) Ginés P, Quintero E, Arroyo V, Terés J, Bruguera M, Rimola A, Caballería J, Rodés J and Rozman C (1987) Compensated cirrhosis: Natural history and prognostic factors. *Hepatology* 7: 122-128.
- (20) Epstein M, Berk DP, Hollenber NK, Adams DF, Chalmers TC, Abrams HL and Merrill JP (1970) Renal failure in the patient with cirrhosis. *Am J Med* 49: 175-185.
- (21) Ginés P and Schrier RW (2009) Renal Failure in Cirrhosis. *N Engl J Med* 361: 1279-1290.
- (22) Ruiz-del-Arbol L, Monescillo A, Arocena C, Valer P, Ginès P, Moreira V, María Milicua J, Jiménez W and Arroyo V (2005) Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 42: 439-447.
- (23) Gluud LL, Christensen K, Christensen E and Krag A (2010) Systematic review of randomized trials on vasoconstrictor drugs for hepatorenal syndrome. *Hepatology* 51: 576-584.
- (24) Wittenburg H, Tennert U und Berg T (2011) Komplikationen der Leberzirrhose. *Internist* 52: 1061-1072.
- (25) Zhan T and Stremmel W (2012) The Diagnosis and Treatment of Minimal Hepatic Encephalopathy. *Dtsch Arztebl Int* 109(10): 180-187.

- (26) Bundesärztekammer (2006) Richtlinien zur Organtransplantation gemäß § 16 TPG. Dtsch Arztebl 48: A3282-A3290.
- (27) D'Amico G, Garcia-Tsao G and Paglario L (2006) Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: A systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 44: 217-231.
- (28) Jacobsen IM, Gordon CS, Kowdley KV, Yoshida EM, Rodriguez-Torres M, Sulkowski MS, Shiffman ML, Lawitz E, Everson G, Bennett M, Schiff E, Al-Assi MT, Subramanian GM, Anderson D, Lin M, McNally J, Brainard D, Symonds WT, McHutchison JG, Patel K, Feld J, Pianko S and Nelson DR (2013) Sofosbuvir for Hepatitis C Genotype 2 or 3 in Patients without Treatment Options. *N Engl J Med* 368: 1867-1877.
- (29) Durand F and Valla D (2005) Assessment of the prognosis of cirrhosis: Child-Pugh versus MELD. *J Hepatol* 42 Suppl(1): S100-107.
- (30) Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC and Williams R (1973) Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 60(8): 646-649.
- (31) Cooper GS, Bellamy P, Dawson NV, Desbiens N, Fulkerson WJ, Goldman L, Quinn LM, Speroff T and Landefeld CS (1997) A prognostic model for patients with end-stage liver disease. *Gastroenterology* 113(4): 1278-1288.
- (32) Levesque E, Hoti E, Azoulay D, Ichaï P, Habouchi H, Castaing D, Samuel D and Saliba F (2012) Prospective evaluation of the prognostic scores for cirrhotic patients admitted to an intensive care unit. *J Hepatol* 56(1): 95-102.
- (33) Olmez S, Gumurdulu Y, Tas A, Karakoc E, Kara B and Kidik A (2012) Prognostic markers in cirrhotic patients requiring intensive care: a comparative prospective study. *Ann Hepatol* 11(4): 513-518.
- (34) Infante-Rivard C, Esnaola S and Villeneuve JP (1987) Clinical and statistical validity of conventional prognostic factors in predicting short-term survival among cirrhotics. *Hepatology* 7(4): 660-664.

- (35) Papatheodoridis GV, Cholongitas E, Dimitriadou E, Touloumi G, Sevastianos V and Archimandritis AJ (2005) MELD vs Child-Pugh and creatinine-modified Child-Pugh score for predicting survival in patients with decompensated cirrhosis. *World J Gastroenterol* 11(20): 3099-3104.
- (36) Freeman RB, Wiesner RH, Edwards E, Harper A, Merion R and Wolfe R (2004) Results of the first year of the new liver allocation plan. *Liver Transpl* 10: 7-15.
- (37) Said A, Williams J, Holden J, Remington P, Gangnon R, Musat A and Lucey MR (2004) Model for end stage liver disease score predicts mortality across a broad spectrum of liver disease. *J Hepatol* 40: 897-903.
- (38) Rink C und Haerting J (1998) Möglichkeiten der quantifizierten Prognoseaussage bei Leberzirrhose. *Med Welt* 49: 463-470.
- (39) Ravens-Sieberer U und Cieza A: Lebensqualität und Gesundheitsökonomie in der Medizin. *Konzepte-Methoden-Anwendungen*, 1. Auflage, ecomed-Storck GmbH, Landsberg, 2000, S. 25-49.
- (40) World Health Organization, Division of Mental Health (1993). WHO-QOL Study protocol: The development of the World Health Organization quality of life assessment instrument. Genf.
- (41) Ferrans CE (1990) Quality of life: Conceptual issues. *Semin Oncol Nurs* 6(4): 248-254.
- (42) Grant M, Ferrell B, Dean G, Uman G, Chu D and Krouse R (2004) Revision and Psychometric Testing of the City of Hope Quality of Life-Ostomy Questionnaire. *Qual Life Res* 13(8): 1445-1457.
- (43) U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health (1990) Quality of life assessment in cancer clinical trials. Report of the Workshop on Quality of Life Research in Cancer Clinical Trials. Bethesda, MD.

- (44) Padilla GV and Grant MM (1985) Quality of life as a cancer nursing outcome variable. *ANS Adv Nurs Sci* 8(1): 45-60.
- (45) Spilker B: Quality of life Assessments in clinical trials. Raven Press, New York, 1990, S. 37-46.
- (46) King C: Lebensqualität: Pflege- und Patientenperspektiven. Verlag Hans Huber, Bern, 2001, S. 59-64.
- (47) Henrich G and Herschbach P (2000) Questions on Life Satisfaction (FLZM) - A Short Questionnaire for Assessing Subjective Quality of Life. *Eur J Psychol Assess* 16(3): 150-159.
- (48) Vedamurthy M and Vedamurthy A (2008) Spider nevi: A presenting feature of chronic liver disease. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 74: 397-8.
- (49) Arif R, Seppelt P, Schwill S, Kojic D, Ghodsizad A, Ruhparwar A, Karck M and Kallenbach K (2012) Predictive risk factors for patients with cirrhosis undergoing heart surgery. *Ann Thorac Surg* 94(6): 1947-52.
- (50) Götzberger M, Singer J, Kaiser C and Gülberg V (2012) Intrarenal Resistance Index as a Prognostic Parameter in Patients with Liver Cirrhosis Compared with Other Hepatic Scoring Systems. *Digestion* 86: 349-354.
- (51) Schepke M, Roth F, Fimmers R, Brensing KA, Sudhop T, Schild H and Sauerbruch T (2003) Comparison of Meld, Child-Pugh, and Emory Model for The Prediction of Survival in Patients Undergoing Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunting. *Am J Gastroenterol* 98(5): 1167-74.
- (52) Grünhage F, Rezori B, Neef M, Lammert F, Sauerbruch T, Spengler U and Reichel C (2008) Elevated Soluble Tumor Necrosis Factor Receptor 75 Concentrations Identify Patients With Liver Cirrhosis at Risk of Death. *Clin Gastroenterol Hepatol* 6: 1255-1262.

- (53) Vetter C (2000) NASH: Ein unterschätztes Krankheitsbild. Dtsch Arztebl 97(46): A-3118/B-2646/C-2452.
- (54) Safari S, Baratloo A, Elfil M and Negida A (2016) Evidence Based Emergency Medicine; Part 5 Receiver Operating Curve and Area under the Curve. Emergency 4(2): 111-113.
- (55) Peng Y, Xingshun Q and Xiaozhong G (2016) Child-Pugh Versus MELD Score for the Assessment of Prognosis in Liver Cirrhosis. Medicine 95(8): e2877.
- (56) Nilius R und Paquet KJ: Lebererkrankungen. Prävention, Progressionshemmung und Rehabilitation. 9. Colloquium hepatologicum saxofranconiense, Bad Kissingen, Oktober 1994, Basel, Karger, pp 7-16.
- (57) Schuppan D and Afdahl NH (2008) Liver Cirrhosis. Lancet 371(9615): 838–851.
- (58) Rink C und Haerting J (1990) Prognose der Leberzirrhose- Methoden und Ergebnisse einer Prognosestudie, veröffentlicht durch die Abt. Wissenschaftspublizistik der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg.
- (59) Afendy A, Kallman JB, Stepanova M, Younoszai Z, Aquino RD, Bianchi G, Marchesini G and Younossi ZM (2009) Predictors of health-related quality of life in patients with chronic liver disease. Aliment Pharmacol Ther 30: 469-476.
- (60) Younossi ZM, Boparai N, Price LL, Kiwi ML, McCormick M and Guyatt G (2001) Health-related quality of life in chronic liver disease: the impact of type and severity of disease. Am J Gastroenterol 96(7): 2199-205.
- (61) Marchesini G, Bianchi G, Amodio P, Salerno F, Merli M, Panella C, Loquercio C, Apolone G, Niero M and Abbiati R (2001) Factors associated with poor health-related quality of life of patients with cirrhosis. Gastroenterology 120: 170-178.
- (62) Häuser W, Holtmann G and Grandt D (2004) Determinants of Health-Related Quality of Life in Patients With Chronic Liver Diseases. Clin Gastroenterol Hepatol 2: 157-163.

- (63) Parkash O, Iqbal R, Jafri F, Azam I and Jafri W (2012) Frequency of poor quality of life and predictors of health related quality of life in cirrhosis at a tertiary care hospital Pakistan. BMC Res Notes 5: 446.
- (64) Saab S, Ibrahim AB, Shpaner A, Younossi ZM, Lee C, Durazo F, Han S, Esrason K, Wu V, Hiatt J, Farmer DG, Ghobrial RM, Holt C, Yersiz H, Goldstein LI, Tong MJ and Busuttil RW (2005) MELD fails to measure quality of life in liver transplant candidates. Liver Transpl 11: 218-223.
- (65) Otto A. 1994. Untersuchungen zur Lebensqualität und zum Verhältnis von Lebensqualität und Überlebensprognose bei Patienten mit Leberzirrhose (Dissertation). Halle: Martin-Luther-Universität.
- (66) Sumskiene J, Sumskas L, Petrauskas D and Kupcinskas L (2006) Disease-specific health-related quality of life and its determinants in liver cirrhosis patients in Lithuania. World J Gastroenterol 12(48): 7792–7797.
- (67) Younossi ZM, Kiwi ML, Boparai N, Price LL and Guyatt G (2000) Cholestatic liver diseases and health-related quality of life. Am J Gastroenterol 95: 497-502.
- (68) Younossi ZM, McCormick M, Price LL, Boparai N, Farquhar L, Henderson JM and Guyatt G (2000) The impact of liver transplantation on health-related quality of life. Liver Transpl 6: 779-783.
- (69) Zuluaga MC, Guallar-Castillón P, López-García E, Banegas JR, Conde-Herrera M, Olcoz-Chiva M, Rodríguez-Pascual C and Rodríguez-Artalejo F (2010) Generic and disease-specific quality of life as a predictor of long-term mortality in heart failure. Eur J Heart Fail 12: 1372-1378.
- (70) Landman GWD, van Hateren KJJ, Klefstra N, Groenier KH, Gans ROB and Bilo HJG (2010) Health-related quality of life and mortality in a general and elderly population of patients with type 2 diabetes (ZOADIAC-18). Diabetes Care 33(11): 2378-2382.

- (71) Peng YS, Chiang CK, Hung KY, Chang CH, Lin CY, Yang CS, Chen TW, Hsia CC, Chen DL, Hsu WD, Chang CF, Wu KD, Lin RP, Tsai TJ and Chen WY (2010) Are both psychological and physical dimensions in health-related quality of life associated with mortality in hemodialysis patients: a 7-year Taiwan cohort study. *Blood Purif* 30(2): 98-105.
- (72) Tanikella R, Kawut SM, Brown RS, Krowka MJ, Reinen J, Dinasarapu CR, Trotter JF, Roberts KE, Mohd MA, Arnett DK and Fallon MB (2010) Health-related Quality of Life and Survival in Liver Transplant Candidates. *Liver Transpl* 16(2): 238-245.
- (73) Gao F, Gao R, Li G, Shang ZM and Hao JY (2013) Health-related quality of life and survival in Chinese patients with chronic liver disease. *Health Qual Life Outcomes* 11: 131.
- (74) Kanwal F, Gralnek IM, Hays RD, Zeringue A, Durazo F, Han SB, Saab S, Bolus R and Spiegel BMR (2009) Health-related Quality of Life Predicts Mortality in Patients With Advanced Chronic Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 7: 793-799.
- (75) Orrego H, Israel Y, Blake JE and Medline A (1983) Assessment of Prognostic Factors in Alcoholic Liver Disease: Toward a Global Quantitative Expression of Severity. *Hepatology* 3: 896-905.
- (76) Agrawal S, Umapathy S and Dhiman RK (2015) Minimal Hepatic Encephalopathy Impairs Quality of Life. *J Clin Exp Hepatol* 5: S42–S48.
- (77) Sumskiene J, Kupcinskas L and Sumskas L (2015) Health-related quality of life measurement in chronic liver disease patients. *Medicina* 51(4): 201-8.

## THESEN

1. Die Leberzirrhose als Endstadium chronischer Lebererkrankungen ist in Abhängigkeit auftretender Komplikationen mit einer hohen Morbidität und Mortalität assoziiert. Umso notwendiger ist die frühzeitige Identifizierung von Hoch-Risiko-Patienten mittels geeigneter prognostischer Modelle.
2. Obwohl die etablierten Prognoseindices, wie der Child-Turcotte-Pugh-Score (CTP-Score) und der Model of end stage liver disease-Score (MELD-Score), weltweit in Klinik und Praxis genutzt werden, um das Outcome von Patienten mit Leberzirrhose zu prognostizieren, weisen sie zahlreiche Kritikpunkte auf. Um dem entgegen zu wirken, wurde in den 80er Jahren der Hallesche Prognoseindex (HPI) auf der Basis des Proportional-Hazard-Modells entwickelt.
3. Mit Hilfe der vorliegenden Arbeit sollten eine Prüfung der Validität und der Praxistauglichkeit des HPI erfolgen. Weiterhin sollte der Zusammenhang zwischen Lebensqualität und Prognose der Leberzirrhose untersucht und beurteilt werden, ob sich eine hohe Lebensqualität positiv auf den Krankheitsverlauf auswirkt. Zu diesem Zwecke wurden im Rahmen einer prospektiv angelegten Studie vom 01.03.2003 bis 31.12.2004 an 10 Klinikstandorten 140 Patienten mit gesicherter Leberzirrhose rekrutiert und über insgesamt 5 Jahre nachbeobachtet.
4. Die Ergebnisse dieser Studie bestätigen die statistische Aussagekraft des CTP-Scores zur Prognose von Patienten mit Leberzirrhose, auch wenn dieser mit einer AUC von 0,64 (1-Jahres-Mortalität) beziehungsweise 0,70 (5-Jahres-Mortalität) eine erhebliche Ungenauigkeit in der Prognosevorhersage aufweist. Mit einer AUC von 0,52 (1-Jahres-Mortalität) beziehungsweise 0,64 (5-Jahres-Mortalität) kann der HPI, entgegen der Erwartungen, noch weniger als Mortalitätsprädiktor überzeugen, weshalb von einer Anwendung im klinischen Alltag abgeraten werden muss.
5. Unter diesem Aspekt muss die Entwicklung neuer prognostischer Modelle empfohlen werden, welche eine akkurate Prognoseabschätzung ermöglichen. Diese sollten nach erfolgreicher Fertigstellung anhand prospektiv angelegter Studien validiert werden.
6. Da Patienten mit Leberzirrhose ihre Lebensqualität signifikant negativer bewerten als die Normalbevölkerung, erscheint es hypothetisch möglich, dass die Lebenszufriedenheit unabhängig von biomedizinischen Daten einen Beitrag zur Prognosekalkulation leisten kann.

7. Konträr zu dieser Annahme ließ sich bei unseren Patienten, gemessen mit den Fragen zur Lebenszufriedenheit-Modulen (FLZ-M), kein Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Erkrankung und der gemessenen Lebensqualität detektieren.
8. Ebenso ließ sich in unserer Patientenkohorte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Lebensqualität und der Überlebenswahrscheinlichkeit herstellen, so dass der Lebensqualität als prädiktiver Faktor in unserer Studie keine Bedeutung zugesprochen werden kann.
9. Mit diesem Ergebnis widersprechen wir sämtlichen in der Vergangenheit publizierten Studien zum Thema Gesundheits-assoziierte Lebensqualität, was auf die differierenden Beobachtungszeiträume, die unterschiedlichen Zusammensetzungen der Studienkollektive und auf die verwendeten Messinstrumente zurückgeführt werden kann.
10. Vor diesem Hintergrund wäre die Durchführung einer weiteren prospektiv-angelegten Studie zur Lebenszufriedenheit bei Leberzirrhotikern interessant, in welcher neben dem FLZ-M auch internationale Messinstrumente, wie der SF-36 und der CLDQ zum Einsatz kommen.

## ANLAGEN

### Berichtsbogen-Rekrutierungsvisite

#### Prognosestudie Leberzirrhose Berichtsbogen – Rekrutierungsvisite

(Auszufüllen nach Einschluss in die Studie)

Bitte **Berichtsbogen** (Seite 1-3) als **Telefax** senden an

Dr. Annetrin Bergmann  
Institut für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik der  
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg,  
Telefax. 0345/557-3591

**Rückfragen:** Telefon 0345/557-1932 bzw.  
e-mail [annetarin.bergmann@medizin.uni-halle.de](mailto:annetarin.bergmann@medizin.uni-halle.de)

Nummer des Studienzentrums

Patientennummer

Initialen des/der Patienten/tin   VN NN

Geschlecht  m / w

Geburtsdatum  .  .

T T M M J J J J

		ja	nein
<b>1. Sicherung der Diagnose einer Leberzirrhose</b>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(wenn noch nicht gesichert, spätestens 4 Wochen nach Rekrutierung)			
1.0. Datum der Diagnosesicherung	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> . <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> . <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nicht bekannt
1.1. Laparoskopie u./o. Histologie		<input type="checkbox"/>	
1.2. klinisch		<input type="checkbox"/>	
1.3. ultrasonographisch, CT, PET		<input type="checkbox"/>	
1.4. intraoperativ		<input type="checkbox"/>	
1.5. post mortem durch Obduktion		<input type="checkbox"/>	
<b>2. Ätiologie der Leberzirrhose</b>			
2.1. alkoholisch		<input type="checkbox"/>	
2.2. posthepatitisch (ohne aktuellen Virusnachweis)		<input type="checkbox"/>	
2.3. hepatitisch (Hepatitis B)		<input type="checkbox"/>	
2.4. hepatitisch (Hepatitis B/D)		<input type="checkbox"/>	
2.5. hepatitisch (Hepatitis C)		<input type="checkbox"/>	
2.6. PBC		<input type="checkbox"/>	
2.7. sekundär-biliär, verursacht durch:			
2.7.1 Gallengangsobstruktion		<input type="checkbox"/>	
2.7.2 Primär sklerosierende Cholangitis (PSC)		<input type="checkbox"/>	
2.8. Haemochromatose		<input type="checkbox"/>	
2.9. Morbus Wilson		<input type="checkbox"/>	
2.10. autoimmun		<input type="checkbox"/>	
2.11. kryptogen		<input type="checkbox"/>	
2.12. toxisch		<input type="checkbox"/>	
2.13. unbekannt		<input type="checkbox"/>	

Nummer d. Studienzentrums    
 Patientennummer

Rekrutierungsvisite Seite 2

**3. Klinische Befunde**

		<b>ja</b>	<b>nein</b>
3.1	Nachweis einer portosystemischen Encephalopathie latent (NCT>30s) oder klinisch	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.2	Nachweis von Spider-Naevi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.3	Nachweis von Aszites klinisch	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	sonographisch/CT	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.4	(Akute) Ösophagusvarizenblutung (Bericht über Therapie und Ausgang: .....)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.5	Coma hepaticum (Bericht über Therapie und Ausgang: .....)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**4. Laborbefunde** (Abnahme innerhalb von 24 h nach stationärer Aufnahme bzw. bei ambulanter Erstkonsultation)

Parameter	Einheit	andere Einheit	Wert
Haematokrit PCV	%		
Thrombozyten	Gpt/l		
Quick-Wert	%		
INR			
Bilirubin gesamt	µmol/l		
gamma-GT	nmol/l.s		
Albumin i.S.	g/l		
Cholesterol	mmol/l		
Kalium i.S.	mmol/l		
IgA	g/l		
AFP	µg/l		

Nummer d. Studienzentrums    
Patientennummer

Rekrutierungsvisite Seite 3

**5. Welche apparative Diagnostik wurde durchgeführt ?**

5.1. Ultraschalluntersuchung **ja** **nein**  
   
Ergebnis: \_\_\_\_\_

5.2. Computertomographie - möglichst Spiral-CT    
(einmal jährlich) am  .  .      
Ergebnis: \_\_\_\_\_

**6. Sind weitere Erkrankungen bekannt, die die Prognose beeinflussen können ?**

**ja** **nein**  
   
**welche:** \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**7. Therapie**

7.1 medikamentöse Therapie bei Aufnahme (alle Medikamente mit Dosierung)  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

7.2 nichtmedikamentöse Therapie  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Datum der Rekrutierungsvisite  .  .

Datum für erste Nachuntersuchung  .  .      
(Visite 1)

.....  
Unterschrift und Stempel  
des Prüfarztes

Berichtsbogen-Folgevisiten

**Prognosestudie Leberzirrhose  
Berichtsbogen – Visite 1**

(Auszufüllen 3 Monate nach der Rekrutierungsvisite)

Bitte **Berichtsbogen** (S. 1-4) als **Telefax** senden an

Dr. Annetrin Bergmann  
Institut für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik der  
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg,  
Telefax. 0345/557-3591

**Rückfragen:** Telefon 0345/3881053 bzw. e-mail [annetrin.bergmann@medizin.uni-halle.de](mailto:annetrin.bergmann@medizin.uni-halle.de)

Nummer des Studienzentrums	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Patientennummer	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Initialen des/der Patienten/tin	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> VN NN
Geschlecht	<input type="checkbox"/> m / w
Geburtsdatum	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> . <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> . <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> T T M M J J J J

**Patient / Patientin ist nicht erschienen:**

- aus unbekanntem Grund
  - auf eigene Entscheidung
  - aus sonstigen Gründen
- Bitte **Besonderen Berichtsbogen** ausfüllen

**Patient / Patientin wurde lebertransplantiert:**

Bitte **Besonderen Berichtsbogen** ausfüllen.

**Patient / Patientin ist verstorben:**

(Bitte **Abschlussprotokoll** ausfüllen)

Patient / Patientin **ist erschienen** und wurde – wie folgt - **untersucht**

**1. Komplikationen der Leberzirrhose (seit Rekrutierungsvisite )**

	<b>ja</b>	<b>nein</b>
1.1. Coma hepaticum (Bericht über Therapie und Ausgang: .....)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1.2. Oesophagusvarizenblutung (Bericht über Therapie und Ausgang: .....)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1.3. Aszites (Bericht über Therapie und Ausgang: .....)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1.4. Hepatozelluläres Karzinom (Verdacht o. Diagnose)*	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1.5. andere (Bericht über Therapie und Ausgang .....)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

\*: Zutreffendes unterstreichen

Nummer d. Studienzentrums

Visite 1 Seite 2

Patientennummer

## 2. Klinische Befunde

	<b>ja</b>	<b>nein</b>
2.1. Nachweis einer portosystemischen Enzephalopathie latent (NCT > 30 Sekunden) oder klinisch	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.2. Nachweis von Spider-Naevi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.3. Nachweis von Aszites		
klinisch	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ultrasonographisch/CT	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## 3. Laborbefunde

Parameter	Einheit	andere Einheit	Wert
Haematokrit PCV	%		
Thrombozyten	Gpt/l		
Quick-Wert	%		
INR			
Bilirubin gesamt	$\mu\text{mol/l}$		
gamma-GT	$\text{nmol/l.s}$		
Albumin i.S.	g/l		
Cholesterol	$\text{mmol/l}$		
Kalium i.S.	$\text{mmol/l}$		
IgA	g/l		
AFP	$\mu\text{g/l}$		

Nummer d. Studienzentrums    
Patientennummer

Visite 1 Seite 3

**4. Welche Apparative Diagnostik wurde durchgeführt ?**

4.1. Ultraschalluntersuchung ja  nein

Ergebnis: \_\_\_\_\_

4.2. Computertomographie - möglichst Spiral-CT, ja  nein   
(einmal jährlich) am  .  .

Ergebnis: \_\_\_\_\_

**5. Sind seit der letzten Visite weitere Erkrankungen aufgetreten, die die Prognose beeinflussen?**

ja  nein

welche: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**6. Stationäre Behandlung seit letzter Visite**

ja  nein

von  .  .    bis  .  .

wegen \_\_\_\_\_

Therapie und Ausgang

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Nummer d. Studienzentrums

Visite 1 Seite 4

Patientennummer

### 7. aktuelle Therapie

7.1. medikamentös (alle Medikamente mit Dosierung)

---

---

---

7.2. nichtmedikamentös

---

---

---

Datum der Visite 1:  .  .

Datum der Visite 2:  .  .

\_\_\_\_\_  
Unterschrift und Stempel des  
Prüfarztes

**FLZ Fragen zur Lebenszufriedenheit**

**Allgemeiner Teil**

Bei den folgenden Fragen geht es darum, wie zufrieden Sie mit Ihrem Leben und mit einzelnen Aspekten Ihres Lebens sind. Außerdem sollten Sie angeben, wie wichtig einzelne Lebensbereiche (z.B. Beruf oder Freizeit) für Ihre Zufriedenheit und Ihr Wohlbefinden sind.

Bitte beantworten Sie alle Fragen, auch diejenigen, die scheinbar nicht auf Sie zutreffen. Wenn Sie keinen Partner haben, können Sie trotzdem angeben, wie wichtig Ihnen das wäre und wie zufrieden Sie mit der derzeitigen Situation (ohne Partner) sind.

Bitte kreuzen Sie zunächst an, wie **wichtig** jeder einzelne Lebensbereich für Ihre Zufriedenheit insgesamt ist. Bevor Sie beginnen, schauen Sie bitte erst alle Bereiche an.

Wie wichtig ist (sind) für Sie, ...

	nicht wichtig	etwas wichtig	ziemlich wichtig	sehr wichtig	extrem wichtig
1. Freunde/Bekannte .....	<input type="checkbox"/>				
2. Freizeitgestaltung/Hobbies .....	<input type="checkbox"/>				
3. Gesundheit .....	<input type="checkbox"/>				
4. Einkommen/finanzielle Sicherheit .....	<input type="checkbox"/>				
5. Beruf/Arbeit .....	<input type="checkbox"/>				
6. Wohnsituation.....	<input type="checkbox"/>				
7. Familienleben/Kinder .....	<input type="checkbox"/>				
8. Partnerschaft/Sexualität .....	<input type="checkbox"/>				

Bitte kreuzen Sie nun an, wie **zufrieden** Sie mit den einzelnen Lebensbereichen sind.

Wie zufrieden sind Sie mit, ...

	un- zufrieden	eher un- zufrieden	eher zufrieden	ziemlich zufrieden	sehr zufrieden
1. Freunde/Bekannte .....	<input type="checkbox"/>				
2. Freizeitgestaltung/Hobbies .....	<input type="checkbox"/>				
3. Gesundheit .....	<input type="checkbox"/>				
4. Einkommen/finanzielle Sicherheit .....	<input type="checkbox"/>				
5. Beruf/Arbeit .....	<input type="checkbox"/>				
6. Wohnsituation.....	<input type="checkbox"/>				
7. Familienleben/Kinder .....	<input type="checkbox"/>				
8. Partnerschaft/Sexualität .....	<input type="checkbox"/>				

Wie zufrieden sind Sie mit Ihrem Leben insgesamt, wenn Sie alle Aspekte zusammennehmen?

<input type="checkbox"/>				
--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

## FLZ Fragen zur Lebenszufriedenheit

## Gesundheit

Im folgenden ist der Bereich "Gesundheit" in verschiedene Aspekte unterteilt. Sie sollen auch hier wieder angeben, wie wichtig Ihnen einzelne Aspekte sind und wie zufrieden Sie damit sind.

Bitte beantworten Sie alle Fragen. Lassen Sie sich nicht davon beeinflussen, ob Sie sich im Augenblick gut oder schlecht fühlen, sondern versuchen Sie, bei Ihrer Beurteilung die **letzten vier Wochen** zu berücksichtigen.

Bitte kreuzen Sie zunächst an, wie wichtig jeder einzelne Aspekt für Ihre Gesundheit ist. Bevor Sie beginnen, schauen Sie bitte erst alle Aspekte an.

Wie **wichtig** ist (sind) für Sie, ...

	nicht wichtig	etwas wichtig	ziemlich wichtig	sehr wichtig	extrem wichtig
1. Körperliche Leistungsfähigkeit .....	<input type="checkbox"/>				
2. Entspannungsfähigkeit/Ausgeglichenheit .....	<input type="checkbox"/>				
3. Energie/Lebensfreude .....	<input type="checkbox"/>				
4. Fortbewegungsfähigkeit (z. B. gehen, Auto fahren) .....	<input type="checkbox"/>				
5. Seh- und Hörvermögen .....	<input type="checkbox"/>				
6. Angstfreiheit .....	<input type="checkbox"/>				
7. Beschwerde- und Schmerzfreiheit .....	<input type="checkbox"/>				
8. Unabhängigkeit von Hilfe/Pflege .....	<input type="checkbox"/>				

Bitte kreuzen Sie nun an, wie **zufrieden** Sie mit den einzelnen Aspekten sind.

Wie zufrieden sind Sie mit, ...

	un- zufrieden	eher un- zufrieden	eher zufrieden	ziemlich zufrieden	sehr zufrieden.
1. Körperliche Leistungsfähigkeit .....	<input type="checkbox"/>				
2. Entspannungsfähigkeit/Ausgeglichenheit .....	<input type="checkbox"/>				
3. Energie/Lebensfreude .....	<input type="checkbox"/>				
4. Fortbewegungsfähigkeit (z. B. gehen, Auto fahren) .....	<input type="checkbox"/>				
5. Seh- und Hörvermögen .....	<input type="checkbox"/>				
6. Ausmaß von Angst .....	<input type="checkbox"/>				
7. Ausmaß von Beschwerden und Schmerzen .....	<input type="checkbox"/>				
8. Unabhängigkeit von Hilfe/Pflege .....	<input type="checkbox"/>				

## FLZ Fragen zur Lebenszufriedenheit

## Magen-Darm Aspekte (1)

Die folgenden Aspekte der Gesundheit kommen vor allem bei Personen in Betracht, die Beschwerden im Magen-Darm-Bereich haben. Bitte beantworten Sie die Fragen auch dann, wenn diese bei Ihnen nicht im Vordergrund stehen. Sie sollen auch hier angeben, wie wichtig die einzelnen Aspekte für Sie persönlich sind, und anschließend, wie zufrieden Sie damit sind.

Bitte beantworten Sie alle Fragen. Lassen Sie sich nicht davon beeinflussen, ob Sie sich im Augenblick gut oder schlecht fühlen, sondern versuchen Sie, bei Ihrer Beurteilung die letzten **vier Wochen** zu berücksichtigen.

Bitte kreuzen Sie zunächst an, wie **wichtig** jeder einzelne Aspekt für Ihre Gesundheit ist. Bevor Sie beginnen, schauen Sie bitte erst alle Aspekte an.

Wie wichtig ist für Sie, ...

	nicht wichtig	etwas wichtig	ziemlich wichtig	sehr wichtig	extrem wichtig
1. ... keine Schluckbeschwerden zu haben .....	<input type="checkbox"/>				
2. ... nicht Rülpsen, Aufstoßen zu müssen .....	<input type="checkbox"/>				
3. ... nicht Sodbrennen, Rücklaufen von Mageninhalt zu haben .....	<input type="checkbox"/>				
4. ... nicht unter Übelkeit zu leiden .....	<input type="checkbox"/>				
5. ... nicht erbrechen zu müssen .....	<input type="checkbox"/>				
6. ... kein Völlegefühl zu haben .....	<input type="checkbox"/>				
7. ... so oft zu essen, wie Sie wollen .....	<input type="checkbox"/>				
8. ... zu essen, was Sie wollen .....	<input type="checkbox"/>				
9. ... zu essen, so viel Sie wollen .....	<input type="checkbox"/>				
10. ... Appetit zu haben .....	<input type="checkbox"/>				
11. ... Hunger zu haben .....	<input type="checkbox"/>				
12. ... keine Bauchschmerzen zu haben .....	<input type="checkbox"/>				
13. ... keinen Durchfall zu haben .....	<input type="checkbox"/>				
14. ... keine Verstopfung zu haben .....	<input type="checkbox"/>				
15. ... keine Blähungen zu haben .....	<input type="checkbox"/>				
16. ... gesund auszusehen .....	<input type="checkbox"/>				
17. ... Ihr normales Gewicht zu haben .....	<input type="checkbox"/>				
18. ... frei atmen zu können .....	<input type="checkbox"/>				
19. ... verständlich sprechen zu können .....	<input type="checkbox"/>				

Auf der nächsten Seite geht es darum, wie **zufrieden** Sie mit diesen Aspekten Ihrer Gesundheit sind.

Bitte kreuzen Sie nun an, wie **zufrieden** Sie mit den einzelnen Aspekten Ihre Gesundheit sind.  
 Versuchen Sie auch hier wieder, bei Ihrer Beurteilung die letzten vier Wochen zu berücksichtigen, und beantworten Sie alle Fragen.

Wie zufrieden sind Sie mit, ...

	un- zufrieden	eher un- zufrieden	eher zufrieden	ziemlich zufrieden	sehr zufrieden
1. ... Ihrer Schluckfunktion .....	<input type="checkbox"/>				
2. ... dem Ausmaß von Rülpsen, Aufstoßen .....	<input type="checkbox"/>				
3. ... dem Ausmaß von Sodbrennen, Rücklaufen von Mageninhalt .....	<input type="checkbox"/>				
4. ... dem Ausmaß von Übelkeit .....	<input type="checkbox"/>				
5. ... dem Ausmaß von Erbrechen .....	<input type="checkbox"/>				
6. ... dem Ausmaß von Völlegefühl .....	<input type="checkbox"/>				
7. ... der Häufigkeit der Nahrungsaufnahme .....	<input type="checkbox"/>				
8. ... der Art Ihrer Nahrung .....	<input type="checkbox"/>				
9. ... der Menge Ihrer Nahrung .....	<input type="checkbox"/>				
10. ... Ihrem Appetit .....	<input type="checkbox"/>				
11. ... Ihrem Hungergefühl .....	<input type="checkbox"/>				
12. ... dem Ausmaß Bauchschmerzen .....	<input type="checkbox"/>				
13. ... dem Ausmaß von Durchfall .....	<input type="checkbox"/>				
14. ... dem Ausmaß von Verstopfung .....	<input type="checkbox"/>				
15. ... dem Ausmaß von Blähungen .....	<input type="checkbox"/>				
16. ... Ihrem Aussehen .....	<input type="checkbox"/>				
17. ... Ihrem Gewicht .....	<input type="checkbox"/>				
18. ... Ihrer Atemfunktion .....	<input type="checkbox"/>				
19. ... Ihrer Sprechfunktion .....	<input type="checkbox"/>				

Wie zufrieden sind Sie mit der Funktion

Ihres Verdauungstraktes insgesamt?

## **EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG**

- (1) Ich erkläre, dass ich mich an keiner anderen Hochschule einem Promotionsverfahren unterzogen bzw. eine Promotion begonnen habe.
  
- (2) Ich erkläre, die Angaben wahrheitsmäßig gemacht und die wissenschaftliche Arbeit an keiner anderen wissenschaftlichen Einrichtung zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht zu haben.
  
- (3) Ich erkläre an Eides statt, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe. Alle Regeln der guten wissenschaftlichen Praxis wurden eingehalten; es wurden keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt und die den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht.

Elisabeth Fahr

Starnberg, den 05.10.2019