

Aus der Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Aszitesgrad und Pseudocholinesterase als unabhängige, die
Lebensqualität von Patienten auf der Lebertransplantationswarteliste
beeinträchtigende Faktoren

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Stephanie Hennig

aus Dresden

Datum der Promotion: 26.06.2022

Vorwort

Teilergebnisse dieser Arbeit sind im Dezember 2014 im Artikel „Predictors of quality of life in patients evaluated for liver transplantation“ von Maximilian Jara, Jan Bednarsch, Maciej Malinowski, Katja Lüttger, James Orr, Gero Puhl, Daniel Seehofer, Peter Neuhaus und Martin Stockmann im Journal Clinical Transplantation erschienen.

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis	6
Abkürzungsverzeichnis.....	10
1. Kurzfassung.....	11
2. Abstract	13
3. Einleitung	15
3.1. Epidemiologische Daten	15
3.2. Symptome der Leberzirrhose.....	15
3.3. Pathophysiologische Grundlagen	16
3.4. Diagnostik der Leberzirrhose	17
3.5. Lebertransplantation	19
3.5.1. MELD-Score (Model-of-end-stage-liver-disease Score).....	20
3.6. Gesundheit und Lebensqualität	21
3.6.1. Grundlagen des Lebensqualitätsassessments	22
4. Ziele der Arbeit.....	24
5. Methodik	25
5.1. Ein- und Ausschlusskriterien.....	25
5.2. Ablauf.....	26
5.2.1. Erhebung klinischer Daten.....	26
5.3. Messung der quantitativen Leberfunktion	28
5.3.1. Funktionsprinzip des LiMAx-Tests	28
5.3.2. Ablauf des LiMAx-Tests	29
5.3.3. Funktionsprinzip des Indocyaningrün-Tests.....	30
5.3.4. Ablauf des Indocyaningrün-Tests.....	31
5.4. Blutuntersuchungen	32
5.5. Chronic Liver Disease Questionaire.....	32
5.6. Statistische Untersuchung	33
6. Ergebnisse	35
6.1. Deskriptive Auswertung des Studienkollektivs.....	35
6.2. Zusammenhang zwischen spezifischen Parametern und LiMAx-Test.....	37
6.3. Zusammenhang zwischen spezifischen Parametern und Indocyaningrün- Test.....	45

6.4. Zusammenhang zwischen spezifischen Leberfunktionsparameter und der Lebensqualität von Patienten auf der Transplantationswarteliste	52
6.4.1. Epidemiologische, klinische Parameter und Lebensqualität.....	53
6.4.2. Lebensqualität und Geschlecht, Alter und Ätiologie	57
6.4.3. Lebensqualität und klinische Komplikationen.....	60
6.4.4. Lebensqualität und klinische Scores	64
6.4.5. Lebensqualität und Blutparameter	68
6.4.6. Lebensqualität und Leberfunktionstests	75
6.5. Einflussparameter auf die Lebensqualität	76
6.6. Unterschied der Baseline Lebensqualität von Verstorbenen und Überlebenden innerhalb der ersten sechs Monate nach Studieneinschluss ..	78
6.6.1. Überlebenszeitanalyse.....	80
7. Diskussion.....	84
7.1. Lebensqualität.....	84
7.2. Einflussfaktoren auf die Lebensqualität	84
7.2.1. Hypoproteinämie.....	84
7.2.2. Aszitesgrad.....	86
7.2.3. Alter und Geschlecht	87
7.2.4. Ätiologie.....	88
7.2.5. Spontane bakterielle Peritonitis	89
7.2.6. Ösophagusvarizen.....	89
7.2.7. Ikterus.....	90
7.2.8. Serumnatrium	90
7.2.9. Hämoglobin	91
7.2.10. Thrombozyten.....	92
7.2.11. INR	93
7.2.12. Kreatinin	93
7.2.13. Indirekte Leberfunktionsparameter (Bilirubin, AP, AST, ALT, GGT) ...	94
7.2.14. LiMAx-/Indocyaningrün-Test.....	95
7.2.15. MELD- und Child-Pugh Score.....	95
7.2.16. Mortalität und Lebensqualität.....	98
7.3. Chancen des Lebensqualitätsassessments	98
7.4. Grenzen des Lebensqualitätsassessments.....	100
7.5. Limitationen.....	102

8. Zusammenfassung	104
9. Literaturverzeichnis.....	106
8. Anhang	127
8.1. Chronic Liver Disease Questionnaire, deutsche Version.....	127
9. Eidesstattliche Erklärung	130
10. Anteilserklärung.....	131
11. Lebenslauf	132
12. Danksagung.....	133

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	West Haven Kriterien	26
Tabelle 2	Child-Pugh-Score	28
Tabelle 3	Deskriptive Ergebnisse von Patientencharakteristika und Blutwerten	36
Tabelle 4	Univariate Korrelationsanalyse leberspezifischer Parameter und klinischer Scores mit LiMAx-Test-Resultaten	38
Tabelle 5	Univariate Korrelationsanalyse leberspezifischer Parameter und klinischer Scores mit Indocyaningrün-Test-Resultaten	45
Tabelle 6	Scorewerte für Gesamtlebensqualität und Subscores	52
Tabelle 7	Wechselwirkungen zwischen epidemiologischen und klinischen Parametern mit Subscores des Chronic Liver Disease Questionnaire (deutsche Version)	53
Tabelle 8	p-Werte für Gruppenunterschiede zwischen Aszitesgruppen gemessen an der Gesamtlebensqualität und Subscores	61
Tabelle 9	p-Werte für Gruppenunterschiede zwischen MELD-Score- und MELD-Natrium- Gruppen gemessen an der Gesamtlebensqualität und Subscores	64
Tabelle 10	Univariate Korrelationsanalyse leberspezifischer Parameter und klinischer Scores in Bezug auf die Gesamtlebensqualität	77
Tabelle 11	Einfluss unabhängiger Variablen auf CLDQ-D-Wert und Subgruppen	78
Tabelle 12	Patientenoutcome nach drei und sechs Monaten in Beziehung zum Chronic Liver Disease Questionnaire Score (deutsche Version)	79
Tabelle 13	Faktoren mit möglichem, prognostischem Einfluss auf das Versterben von Lebertransplantationskandidaten sechs Monate nach Studieneinschluss	80

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Versuchsaufbau LiMAx-Test	30
Abbildung 2	Auswahl des Studienkollektivs	35
Abbildung 3	Boxplotdarstellung der LiMAx-Resultate eingeteilt nach MELD- Gruppen	39
Abbildung 4	Boxplotdarstellung der LiMAx-Resultate eingeteilt nach MELD- Natrium-Gruppen	39
Abbildung 5	Boxplotdarstellung der LiMAx-Resultate eingeteilt nach CPS	40
Abbildung 6	Boxplotdarstellung der LiMAx-Resultate eingeteilt nach Natriumklassen	40
Abbildung 7	Boxplotdarstellung der LiMAx-Resultate eingeteilt nach Bilirubinklassen	41
Abbildung 8	Boxplotdarstellung der LiMAx-Resultate eingeteilt nach Hämoglobinklassen	41
Abbildung 9	Boxplotdarstellung der LiMAx-Resultate eingeteilt nach Albuminklassen	42
Abbildung 10	Boxplotdarstellung der LiMAx-Resultate eingeteilt nach GGT- Klassen	42
Abbildung 11	Boxplotdarstellung der LiMAx-Resultate eingeteilt nach Pseudocholinesteraseklassen	43
Abbildung 12	Boxplotdarstellung der LiMAx-Resultate eingeteilt nach INR- Klassen	43
Abbildung 13	Boxplotdarstellung der LiMAx-Resultate eingeteilt nach Proteinklassen	44
Abbildung 14	Boxplotdarstellung der Indocyaningrün-Test-Resultate, eingeteilt nach MELD-Gruppen	46
Abbildung 15	Boxplotdarstellung der Indocyaningrün-Test-Resultate, eingeteilt nach MELD-Natrium-Gruppen	46
Abbildung 16	Boxplotdarstellung der Indocyaningrün-Test-Resultate, eingeteilt nach Child-Pugh-Score	47
Abbildung 17	Boxplotdarstellung der Indocyaningrün-Test-Resultate, eingeteilt nach Natriumklassen	47
Abbildung 18	Boxplotdarstellung der Indocyaningrün-Test-Resultate, eingeteilt	

	nach Bilirubinklassen	48
Abbildung 19	Boxplotdarstellung der Indocyaningrün-Test-Resultate, eingeteilt nach Hämoglobinklassen	48
Abbildung 20	Boxplotdarstellung der Indocyaningrün-Test-Resultate, eingeteilt nach Albuminklassen	49
Abbildung 21	Boxplotdarstellung der Indocyaningrün-Test-Resultate, eingeteilt nach GGT-Klassen	49
Abbildung 22	Boxplotdarstellung der Indocyaningrün-Test-Resultate, eingeteilt nach Pseudocholesteraseklassen	50
Abbildung 23	Boxplotdarstellung der Indocyaningrün-Test-Resultate, eingeteilt nach INR-Klassen	50
Abbildung 24	Boxplotdarstellung der Indocyaningrün-Test-Resultate, eingeteilt nach Proteinklassen	51
Abbildung 25	Boxplotdarstellung der Indocyaningrün-Test-Resultate, eingeteilt nach ALT-Klassen	51
Abbildung 26	Gesundheitsbezogene Lebensqualität unterteilt nach Geschlecht	57
Abbildung 27	Gesundheitsbezogene Lebensqualität eingeteilt in Altersklassen	58
Abbildung 28	Gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten mit ethyltoxischer Leberzirrhose im Vergleich zu allen anderen in dieser Studie untersuchten Ursachen.....	59
Abbildung 29	Gesundheitsbezogene Lebensqualität unterteilt nach ätiologischen Ursachen	60
Abbildung 30	Gesundheitsbezogene Lebensqualität eingeteilt in Aszitesklassen	61
Abbildung 31	Gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten ohne beziehungsweise mit Ikterus	62
Abbildung 32	Gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten ohne beziehungsweise mit stattgehabter Ösophagusvarizenblutung	63
Abbildung 33	Gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten ohne beziehungsweise mit stattgehabter spontaner bakterieller Peritonitis	63
Abbildung 34	Gesundheitsbezogene Lebensqualität eingeteilt in Child-Pugh-Klassen	64

Abbildung 35	Gesundheitsbezogene Lebensqualität eingeteilt in MELD-Score-Gruppen	67
Abbildung 36	Gesundheitsbezogene Lebensqualität eingeteilt in MELD-Natrium-Score- Gruppen	67
Abbildung 37	Gesundheitsbezogene Lebensqualität eingeteilt in Serumproteinklassen	68
Abbildung 38	Gesundheitsbezogene Lebensqualität eingeteilt in Pseudocholinesteraseklassen	69
Abbildung 39	Gesundheitsbezogene Lebensqualität eingeteilt in Serumalbuminklassen	70
Abbildung 40	Gesundheitsbezogene Lebensqualität eingeteilt in Hämoglobinklassen	71
Abbildung 41	Gesundheitsbezogene Lebensqualität eingeteilt in Natriumklassen	72
Abbildung 42	Gesundheitsbezogene Lebensqualität eingeteilt in Aspartataminotransferaseklassen	73
Abbildung 43	Gesundheitsbezogene Lebensqualität eingeteilt in Gamma-glutamyltransferaseklassen	74
Abbildung 44	Gesundheitsbezogene Lebensqualität eingeteilt in Kreatininklassen	74
Abbildung 45	Gesundheitsbezogene Lebensqualität eingeteilt in LiMAX-Klassen.....	75
Abbildung 46	Gesundheitsbezogene Lebensqualität eingeteilt in Indocyaningrün-Plasmaverschwinderate-Klassen	76
Abbildung 47	Kaplan-Meier-Kurve mit Analyse von Albuminklassen als möglichen prognostischen Faktor auf das Überleben auf der Lebertransplantationswarteliste sechs Monate nach Studieneinschluss	82
Abbildung 48	Kaplan-Meier-Kurve mit Analyse von PCHE-Klassen als möglichen prognostischen Faktor auf das Überleben auf der Lebertransplantationswarteliste sechs Monate nach Studieneinschluss	82

Abbildung 49	Kaplan-Meier-Kurve mit Analyse von MELD-Na-Klassen als möglichen prognostischen Faktor auf das Überleben auf der Lebertransplantationswarteliste sechs Monate nach Studieneinschluss	83
Abbildung 50	Kaplan-Meier-Kurve mit Analyse von Natriumklassen als möglichen prognostischen Faktor auf das Überleben auf der Lebertransplantationswarteliste sechs Monate nach Studieneinschluss	83

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AP	Alkalische Phosphatase
ALAT	Alaninaminotransferase
ASAT	Aspartataminotransferase
CPS	Child-Pugh-Score
CLDQ-D	Chronic Liver Disease Questionnaire, deutsche Version
CYP1A2	Cytochrom P 1A2
CRP	C-reaktives Protein
DOB	Delta-over-baseline
Gd-EOB-DPTA	Gadolinium Ethoxybenzyl Diethylenetriamine Pentaessigsäure
GGT	Gammaglutamyltransferase
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis C
HDL	High Density Lipoprotein
ICG	Indocyaningrün
ICG-PDR	Indocyaningrün-Plasmaverschwinderate
INR	International Normalized Ratio
LiMax	Liver Maximum Capacity Test
MELD	Model for end-stage-liver disease
Match-MELD	Model for end-stage-liver disease, welcher angewendet wird bei Patienten, deren Dringlichkeit einer Transplantation mittels labMELD nicht adäquat abgebildet wird
MELD-NA	Model for end-stage-liver disease unter Berücksichtigung des Natriumwertes
MCH	Mittleres korpuskuläres Hämoglobin
MCV	Mittleres korpuskuläres Volumen
MELD	Model for end-stage-liver disease
NASH	Nicht alkoholische Steatohepatitis
PCHE	Pseudocholinesterase
QOL	Quality of life
TIPS	Transjugulärer portosystemischer Shunt
WHO	World Health Organization

1. Kurzfassung

Einleitung

Die Lebensqualität von Patienten auf der Lebertransplantationswarteliste ist deutlich reduziert. Gleichzeitig steigt die Anzahl der Lebertransplantationskandidaten zunehmend. Ziel dieser explorativen Studie war es daher den Einfluss der aktuellen Leberfunktion und weiterer krankheitsspezifischer Faktoren auf die Lebensqualität chronisch kranker Patienten auf der Lebertransplantationswarteliste zu evaluieren.

Methodik

Von 142 Studienteilnehmern, welche von 2009 bis 2012 im Rahmen einer geplanten Evaluation zur Lebertransplantation an die Charité Campus Virchow-Klinikum überwiesen worden waren, wurde die aktuelle Leberfunktion mittel LiMAx-Test (Liver Maximum Capacity Test) und ICG-Test (Indocyaningrün-Test) ermittelt sowie demografische und klinische Daten erhoben. Weiterhin wurde eine Analyse der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand der deutschen Version des CLDQ-D (Chronic Liver Disease Questionnaire) durchgeführt. Eine anschließende statistische Auswertung beinhaltete Korrelations- und Regressionsanalysen bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Letztendlich erfolgte eine Überlebenszeitanalyse der in unserer Studie eingeschlossenen Patienten innerhalb der ersten sechs Monate nach Studieneinschluss.

Ergebnisse

Die Leberfunktion und Lebensqualität unserer Studienteilnehmer war im Vergleich zur Normalbevölkerung deutlich reduziert. Eine Korrelation zwischen Leberfunktion beziehungsweise arithmetischen Modellen, wie dem MELD-Score (Model for end-stage-liver disease - Score) oder CPS(Child-Pugh-Score) konnte nicht nachgewiesen werden. Mit Hilfe von Multiregressionsanalysen konnten Serumpseudocholinesterase und Aszites als unabhängige Prognosefaktoren einer verringerten Lebensqualität identifiziert werden ($B = -0.486, p=0,001$; $B = 0.196, p=0,002$). Für Albumin konnte ein signifikanter jedoch nicht unabhängiger Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität gezeigt werden ($r = 0.269, p < 0.001$). Die Lebensqualität bei Studieneinschluss unterschied sich nicht zwischen verstorbenen, transplantierten oder überlebenden Patienten innerhalb der ersten sechs Monate auf der

Lebertransplantationswarteliste. Die Überlebensanalyse ergab den MELD-Natriumwert, Natriumwert, Albumin- und Pseudocholinesterasewert als mögliche prognostische Faktoren für das Überleben von Patienten auf der Transplantationswarteliste sechs Monate nach Studieneinschluss.

Schlussfolgerung

Die Lebensqualität von Patienten auf der Lebertransplantationswarteliste ist deutlich reduziert. Sie korreliert nicht mit der aktuell gemessenen Leberfunktion der Patienten. Serumpseudocholinesterase und Aszites stellen unabhängige prognostische Parameter zur Einschätzung der aktuellen gesundheitsbezogenen Lebensqualität dar.

2. Abstract

Introduction

Patients with end-stage liver disease have a reduced health-related quality of life (HRQOL). At the same time the prevalence of liver transplant candidates is rising. The aim of this explorative study was the analysis of HRQOL of patients evaluated for liver transplantation in consideration of actual liver function and disease-specific factors.

Methods

We analyzed the disease-specific QOL from 142 patients evaluated for liver transplantation using the German version of the Chronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ-D). Thus, quantitative liver function tests, such as Limax (Liver Maximum Capacity Test) and ICG-test (indocyanine green-test) were used for the evaluation of the actual liver function. Also blood samples, clinical and demographical data were taken of all our patients. Our statistical evaluation includes a correlation and regression analysis to evaluate the possible impact of the collected values on HRQOL. Additionally, we analyzed the mortality of our study cohort and added a survival data analysis within the first six months.

Results

The actual liver function and quality of life of this study cohort was severely impaired. Disease specific scores, like the model for end-stage liver disease (MELD), Child-Pugh-Score (CPS), and quantitative liver function test results were not related to HRQOL of patients evaluated for liver transplantation. Multiple regression analysis identified ascites and butyrylcholinesterase serum concentration as independent predictors of global HRQOL of CLDQ-D ($B = -0.486$, $p < 0.001$ and $B = 0.196$, $p = 0.002$, respectively). The impact of serum albumin concentration on global HRQOL of CLDQ-D was significant but not independent ($r = 0.269$, $p < 0.001$). There was no difference in QOL on study enrolment day between those patients who died, those who received a transplant, or those who were still waiting for a liver transplant within the first six months. Model for endstage liver disease - sodium - Score (MELD-NA-Score), serum sodium, serum albumin and serum butyrylcholinesterase were possible prognostic factors for the survival of patients awaiting liver transplantation

six months after referral to our clinic.

Conclusion

HRQOL of patients awaiting liver transplantation is not related to the actual liver function. Ascites and butyrylcholinesterase serum concentration are independent, prognostic factors for the assessment of HRQOL in potential liver transplant candidates.

3. Einleitung

3.1. Epidemiologische Daten

Eine Leberzirrhose ist eine chronische, irreversible Erkrankung der Leber mit steigender Prävalenz, an der in Europa über 30 Millionen Menschen erkrankt sind (Blachier et al., 2013, Zatonski et al., 2010). In Europa stellt sie die vierthäufigste Todesursache dar und ist für über 170.000 Todesfälle, weltweit für mehr als eine Million Tote pro Jahr verantwortlich (Lozano et al., 2012, Blachier et al., 2013, Mokdad et al., 2014).

Die Ätiologie einer Leberzirrhose ist vielseitig, wobei in den entwickelten Industriestaaten ein übermäßiger Alkoholkonsum zusammen mit einer nicht-alkoholischen Fettleber und einer isolierten oder simultanen Hepatitis B beziehungsweise C Infektion die Hauptrisikofaktoren für die Entwicklung einer Leberzirrhose darstellen (Blachier et al., 2013, Rehm et al., 2010, Poynard et al., 2010, Kim et al., 2002). Andere Ursachen, die zu einer Leberzirrhose führen können, aber insgesamt weniger als zwei Prozent aller Erkrankungen ausmachen, sind autoimmune und hereditäre Erkrankungen der Leber wie primär sklerosierende Cholangitis, primär biliäre Cholangitis, Hämochromatose, Autoimmunhepatitiden und Alpha-Eins- Antitrypsinmangel (Kim et al., 2002). Männer erkranken häufiger als Frauen an einer Leberzirrhose (Blachier et al., 2013).

3.2. Symptome der Leberzirrhose

Die Symptome einer chronischen Lebererkrankung sind vielseitig und zu Beginn oft unspezifisch (Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Völlegefühl, Muskelkrämpfe oder Juckreiz). Asymptomatische Verläufe in kompensierten Krankheitsstadien sind häufig (Marchesini et al., 2001). Sichtbare Veränderungen, die zumeist in weiter fortgeschrittenen Krankheitsstadien zu sehen sind, sind die sogenannten Leberhautzeichen, zu denen Teleangiektasien, Lacklippen und –zunge, Bauch- und Brustglatze, Palmar- und Plantarerythem sowie Caput medusae gehören (Ghosn und Kibbi, 2008). Des Weiteren können Hormonstörungen wie Gynäkomastie, Libido- und Potenzstörungen, Amenorrhoe und Folgeerkrankungen wie Sarkopenie oder

Osteoporose auftreten (Sinclair et al., 2015). Beschwerden wie Einsamkeit und Versagensängste, Konflikte in Familie, Partnerschaft und Beruf und neuropsychologische Symptome wie Konzentrationsstörungen und Vergesslichkeit können psychische Komobiditäten aggravieren (Gutteling et al., 2006, DiMartini et al., 2004, Pelgur et al., 2009, Engle, 2001).

Eine Leberzirrhose ist daher eine ernstzunehmende chronische und sozioökonomisch relevante Krankheit, die mit einer signifikanten Morbidität und Mortalität assoziiert ist (Gutteling et al., 2007). Diese zu erkennen, stellt viele Ärzte vor eine besondere Herausforderung. Eine Diagnosestellung erfolgt daher oft erst bei Behandlung von Komplikationen (Souza et al., 2015). Zu den häufigsten gehören hepatische Enzephalopathie, Aszites, Ösophagusvarizenblutungen, spontan bakterielle Peritonitis oder ein hepatozelluläres Karzinom (Sauerbruch et al., 2013).

3.3. Pathophysiologische Grundlagen

Die Pathogenese der Leberzirrhose ist multifaktorieller Genese mit interindividuell unterschiedlicher Suszeptibilität, wobei sowohl genetische als auch epigenetische Faktoren einen Einfluss auf die Krankheitsprogression nehmen (Sheron, 2016).

Bei Entwicklung einer Leberzirrhose kommt es zu einem fibrotischen, irreversiblen Umbau des Leberparenchyms durch chronische Einwirkung schädlicher Noxen (Bataller und Brenner, 2005). Dies geschieht durch Veränderung der Extrazellulärmatrix, im Sinne einer Aktivierung von Myofibroblasten, mit konsekutiver Erhöhung des intrahepatischen Gefäßwiderstandes sowie inflammatorische Prozesse (Sohrabpour et al., 2012). Der resultierende Blutrückstau in den portalvenösen Kreislauf führt zu einer intravasalen Druckerhöhung und Ausschüttung von vasodilatatorischen Substanzen, die eine arterielle Vasodilatation im Splanchnikusgebiet bewirken (Schrier et al., 1988). Zur Aufrechterhaltung des systemischen Blutvolumens erfolgt kompensatorisch die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems, des sympathischen Nervensystems und die Ausschüttung von antinatriuretischen Peptiden, um somit die kardiale Auswurfleistung zu steigern und eine Natrium- und Flüssigkeitsretention in der Niere zu gewährleisten (Schrier, 1988, Ruiz-del-Arbol et al., 2005, Krag et al., 2010). Kann die intravasale Druckerhöhung nicht mehr kompensiert werden, kommt es zur Entstehung von Umgehungskreisläufen, insbesondere in Ösophagus- und Rektalvenen (Garcia-Tsao

et al., 1985).

Die Entwicklung portosystemischer Umgehungskreisläufe kann zudem Ursache für die Entstehung einer hepatischen Enzephalopathie sein, wobei es zu einer verminderten Elimination und Verstoffwechslung neurotoxischer Substanzen kommt. Gelangen diese Stoffe ins Gehirn, wird die Entstehung freier Sauerstoffradikale begünstigt. Astrozytenschwellung und die Entwicklung eines Gehirnödems können Folge sein (Haussinger und Schliess, 2008).

3.4. Diagnostik der Leberzirrhose

Zum Screening und zur Einschätzung der Leberfunktion bei Verdacht auf eine chronische Lebererkrankung stehen verschiedenste Methoden in der ambulanten Versorgung zur Verfügung. Die zurzeit am häufigsten genutzte Screeningmethode ist die laborparametrische Bestimmung von Leberwerten, insbesondere der Leberenzyme Aspartataminotransferase (ASAT), Alaninaminotransferase (ALAT) und Gammaglutamyltransferase (GGT). Gleichzeitig können Lebersyntheseparameter, wie Bilirubin, INR und Albumin, und indirekte Parameter wie die Thrombozytenanzahl eine gute Möglichkeit zur Einschätzung des Grades der Lebererkrankung und deren zugrundeliegende Ursache geben (Kwo et al., 2017). Eine Bestimmung der Leberwerte allein ist jedoch aufgrund falsch normwertiger Blutparameter bei langsamem apoptotischem Zelluntergang kein zuverlässiges Kriterium zur Feststellung der aktuellen Leberfunktion und sicheren Diagnostik einer Lebererkrankung. Laborparametrische Leberwerte dienen jedoch als gute Parameter, um den Verlauf einer bereits bestehenden und manifesten Fibrose einzuschätzen (Chatwin, 2001, Rosenberg et al., 2004). Leberfunktionsparameter sind zudem Grundlage einer Reihe von nicht-invasiven, diagnostischen Tests zur Abschätzung der Leberfunktion. Hierzu gehören beispielsweise der De-Ritis-Quotient (Verhältnis von ASAT zu ALAT), der APRI-Score (ASAT-Thrombozyten-Ratio-Index zur Einschätzung des Fibrosegrades), und der Fibrosis-4-Score (Verhältnis zwischen Alter, Thrombozytenzahl, ASAT und ALAT zur Einschätzung des Fibrosegrades) um nur einige zu nennen (Wai et al., 2003). Die Aussagekraft dieser Tests kann insbesondere durch Kombination mit apparativen Methoden gesteigert werden. Neben den vorgestellten laborparametrischen Messmethoden gibt es mehrere verschiedene apparative, bildgebende Verfahren, wobei die am häufigsten eingesetzte

Methode, die Ultraschalluntersuchung der Leber ist. Sie ist ubiquitär verfügbar, schnell einsetzbar und gibt somit eine gute Möglichkeit zur Einschätzung bei Verdacht auf eine Leberfibrose oder -zirrhose. Zeichen, die dabei für einen fibrotischen Umbau der Leber sprechen, sind eine höckrige Leberoberfläche sowie ein inhomogenes Leberparenchym mit hyperechogenen Arealen. Mittels Dopplersonografie kann auch eine portale Hypertension diagnostiziert oder Komplikationen wie Aszites detektiert werden (Heller und Tublin, 2014). Ergänzend kann die transiente Elastografie (Fibro-Scan) zum Einsatz kommen. Mit dieser Methode wird die Ausbreitungsgeschwindigkeit einer mechanisch erzeugten Welle im Leberparenchym bestimmt. Hierbei ist die Ausbreitungsgeschwindigkeit innerhalb einer fibrotisch umgebauten Leber aufgrund der höheren Dichte von Bindegewebe höher als in normalem Leberparenchym (Jeong et al., 2014).

Zur bildgebenden Beurteilung können die Computer- (CT) und Magnetresonanztomografie (MRT) genutzt werden. Hierbei ist das MRT der CT-Untersuchung überlegen, vor allem Frühstadien fibrotischer Veränderungen können hierbei besser dargestellt werden (Lurie et al., 2015). Neuere Möglichkeiten sind das T1-gestützte Mapping der Leber nach Gabe eines leberspezifischen Kontrastmittels (Gd-EOB-DPTA) und die MR-Elastografie, womit eine Graduierung einer Leberfibrose erfolgen kann (Haimerl et al., 2013, Haimerl et al., 2017).

Trotz der Vielzahl neuer, nicht invasiver Methoden ist die Diagnostik mittels Leberbiopsie Goldstandard in der Diagnostik chronischer Lebererkrankungen. Anhand dieser pathologischen Begutachtung ist es möglich, eine Aussage bezüglich der Krankheitsaktivität, -entität und des Fibrosegrades zu treffen. Hierbei werden insbesondere entzündliche Veränderungen im Sinne einer Nekrose und Bindegewebsveränderungen beurteilt (Kim et al., 2014). Nachteile dieser invasiven Methode sind die aufwändige Untersuchungsmethodik sowie eine Reihe von Komplikationen wie beispielsweise Blutungen (insbesondere bei eingeschränkter Gerinnungsfaktorensynthese in der Leber), Infektionen im Rahmen einer Peritonitis oder eines Abszesses und Gallenblasenverletzungen oder ein Hämato- oder Pneumothorax (Walker et al., 2015).

3.5. Lebertransplantation

Neben konservativen Behandlungsmethoden, wie Abstinenz von hepatotoxischen Substanzen (z.B. Alkohol, Medikamente) und antiinfektiver Therapie bei infektiöser Genese der Leberzirrhose ist eine Lebertransplantation häufig die einzig kurative Behandlungsmöglichkeit für Patienten mit chronischen Lebererkrankungen.

Die 5- und 10- Jahresüberlebenswahrscheinlichkeiten betragen über 80 beziehungsweise 60 Prozent (Freeman, 2008, Asrani and Kim, 2010, Alexopoulos et al., 2013). Nach der Transplantation gelten insbesondere die ersten 6 bis 12 Monate als kritisch (Buescher et al., 2016). In diesem Zeitraum verstirbt circa die Hälfte der Patienten, die aufgrund von Organabstoßung oder postoperativer Komplikationen versterben. Die 3- beziehungsweise 6-Monatsüberlebensrate beträgt 91 beziehungsweise 88 Prozent (Adam et al., 2012). Entscheidend für den Erfolg einer Transplantation sind vor allem das klinische Erscheinungsbild des Patienten unter Berücksichtigung seiner Vorerkrankungen und Komplikationen im Rahmen der bestehenden Grunderkrankung sowie der Zustand des Spenderorgans (Schlitt et al., 2011).

Eine der größten Herausforderungen neben den technischen Anforderungen bleibt die Diskrepanz zwischen der Anzahl der Patienten auf der Lebertransplantationswarteliste und der möglichen Spender (Meirelles Junior et al., 2015). Aktuell liegt die Anzahl der Organspender bei durchschnittlich circa 20 bis 25 pro Million Einwohner in Europa und bei elf pro Million Einwohner in Deutschland mit tendenziell rückläufigen Zahlen (Adam et al., 2012, Nadalin et al., 2016). In Deutschland wurden im Jahre 2019 insgesamt 1385 Patienten für eine Lebertransplantation angemeldet, insgesamt konnten jedoch nur 831 Patienten transplantiert werden (Deutsche Stiftung Organtransplantation; 2020). Zunehmend wird daher der Fokus auf alternative Transplantationsmöglichkeiten gelegt. Neben dem klassischen Verfahren der Todspende, ist mittlerweile auch das Verfahren der Split- Lebertransplantation etabliert, wobei die Todspende eines Spenders auf zwei Empfänger, zumeist ein Kind und einen Erwachsenen aufgeteilt wird. Zusätzlich werden vermehrt Lebendspenden im Sinne von Teilleber-Lebertransplantationen sowie in seltenen Fällen Dominotransplantationen durchgeführt. Im Jahre 2019 wurden in Deutschland insgesamt 55 Organe nach Lebendspende transplantiert (Deutsche Stiftung Organtransplantation; 2020).

3.5.1. MELD-Score (Model-of-end-stage-liver-disease Score)

Seit 2007 basiert das Prinzip der Organvergabe in Deutschland auf dem Prinzip des Model-of-end-stage-liver-disease Score (MELD-Scores) (Schlitt et al., 2011). Die Koordination erfolgt durch Eurotransplant, einer europaweiten Organisation mit Mitgliedschaft von Deutschland, Österreich, den Niederlanden, Slowenien, Kroatien, Luxemburg und Belgien (Langer et al., 2012).

Der MELD-Score ist ein Parameter, der das 3-Monats-Mortalitätsrisiko chronisch leberkranker Patienten vorhersagen soll und sich aus den Werten Serumkreatinin, Serumbilirubin und INR berechnet (Kamath et al., 2001). Somit kann die Priorität und Dringlichkeit eines jeden Patienten bei Organzuteilung festgelegt werden. Problematisch bei Organvergabe allein mittels MELD-Scores ist, dass die Dringlichkeit einer Transplantation einiger Patientengruppen, zum Beispiel bei Patienten mit einem hepatozellulärem Karzinom, bei Kindern oder Patienten mit einem akuten Leberversagen möglicherweise nur schlecht abgebildet wird. Für einige Patientengruppen wurden daher spezielle Anpassungen des MELD-Scores entwickelt. So zum Beispiel die standard exceptions, die bei Vorliegen eines hepatozellulären Karzinoms oder von Stoffwechselerkrankungen zur Anwendung kommen. Somit kann es zu einer Anpassung des laborparametrischen MELD-Scores (labMELD) kommen, der dann dem matchMELD, also dem angepassten und für die Transplantation entscheidenden MELD-Wert entspricht (Schlitt et al., 2011).

Die Organvergabe geschieht dann nach Berechnung des aktuellen matchMELD unter allen teilnehmenden Transplantationszentren. Nur im Falle eines vital gefährdeten Spenderorgans, kann auch eine Transplantation direkt am Entnahmeort erfolgen (Schlitt et al., 2011). Verbesserungen, die seit Einführung des MELD-Scores erzielt werden konnten, waren eine Reduktion der Mortalitätsrate auf der Transplantationswarteliste um circa 10 Prozent (Schlitt et al., 2011). Im Gegensatz dazu kam es jedoch gleichzeitig zu einer Verminderung des Ein-Jahres-Überlebens nach Transplantation, was mutmaßlich mit einem höheren Lebensalter und einem schlechteren allgemeinen Gesundheitszustand der Empfänger nach Einführung des MELD-Scores in Zusammenhang steht (Weismuller et al., 2009, Buescher et al., 2016). Kritiker sehen insbesondere die Organallokation unter alleiniger Berücksichtigung der Dringlichkeit einer Transplantation und weniger der möglichen Erfolgsaussichten als problematisch an (Schlitt et al., 2011).

3.6. Gesundheit und Lebensqualität

Durch den zunehmenden medizinischen Fortschritt gibt es mehr Patienten mit chronischen Krankheiten. So verhält es sich auch bei chronischen Lebererkrankungen im Stadium der nichtreversiblen Leberzirrhose. Verließ die Krankheit früher fast immer tödlich, können heute viele Patienten in einen stabilen Krankheitszustand, zumindest für eine bestimmte Zeit, überführt werden (Gutteling et al., 2007). Mit einer Lebertransplantation besteht sogar die Chance auf Heilung.

Die Versorgung dieser chronisch kranken Patienten ist anspruchsvoll. Ein Leben lang sind sie auf medizinische Betreuung angewiesen. In den letzten Jahren bis Jahrzehnten ist daher verstärkt Aufmerksamkeit auf das emotionale, soziale und physische Wohlbefinden dieser Patienten gelegt worden. So ist beispielsweise immer häufiger von dem Begriff des qualitätskorrigierten Lebensjahres, indem ein Lebensjahr bezogen zur Gesundheit und zum Nutzen medizinischer Maßnahmen bewertet wird, die Rede (Camma et al., 2013). Ursächlich hierfür ist ein Wandel der Bedeutung des klassischen Gesundheitsverständnisses. Definierte man früher Gesundheit als Abwesenheit von Krankheit, so sind Gesundheit und Krankheit aus gesundheitswissenschaftlicher Sicht heute zwei Pole innerhalb eines Kontinuums, welches durch verschiedenste Faktoren beeinflusst wird (Hurrelmann, K. 2012).

Aus diesen Grundüberlegungen entwickelte sich das multidimensionale Konzept der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Gutteling et al., 2007). Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird im 1995 veröffentlichten Positionspapier der Weltgesundheitsorganisation daher wie folgt definiert: „Die Lebensqualität ist die subjektive Wahrnehmung einer Person über ihre Stellung im Leben in Relation zur Kultur und den Wertsystemen, in denen sie lebt und in Bezug auf ihre Ziele, Erwartungen, Standards und Anliegen“ (Übersetzung durch den Autor).

Dabei werden hauptsächlich für die Gesundheit der Patienten relevante Parameter berücksichtigt, wobei sechs Dimensionen ermittelt werden konnten, die die gesundheitsbezogene Lebensqualität charakterisieren. Hierzu gehören eine körperliche, emotionale und soziale Dimension, sowie der Grad der Unabhängigkeit, Lebensbedingungen und spirituelle, religiöse oder persönliche Anschauungen (Kuyken, WHOQOL-Group, 1995). Fragen zu gesundheitsökonomischen Aspekten bleiben ein zweitrangiger Betrachtungspunkt (Gutteling et al., 2007). Ziel ist es, eine möglichst umfassende und gute Patientenversorgung zu ermöglichen. Des Weiteren

kann das Lebensqualitätsassessment auch zur Einschätzung des Grades der körperlichen Einschränkung, zur Beurteilung therapeutischer Maßnahmen und der Genesung dienen (Sumskiene et al., 2015, Dan und Younossi, 2008). Denn neben dem Ziel einer verlängerten Überlebensdauer ist ein möglichst symptomarmes und von Zufriedenheit geprägtes Überleben für jeden einzelnen Patienten von höchster Bedeutung (McNeil et al., 1981).

3.6.1. Grundlagen des Lebensqualitätsassessments

Trotz des Erkenntniszuwachs bezüglich Krankheitsentstehung und Entwicklung neuer Behandlungsmethoden, gibt es einen Mangel an Informationen zur Einschätzung der Lebensqualität von Patienten mit chronischen Lebererkrankungen (Loria et al., 2013). Momentan erfolgt die Lebensqualitätserfassung zumeist mit Hilfe verschiedener Scores, ermittelt per Fragebogen. Unterschieden werden kann hierbei zwischen symptombezogenen, krankheitsspezifischen und den allgemeinen Gesundheitszustand erfassenden Fragebögen (Loria et al., 2013). Alle Fragebögen beinhalten dabei Items, welche die physische und psychische Gesundheit der Patienten erfassen soll.

Krankheitsspezifische Fragebögen untersuchen, dabei vor allem Krankheitssymptome und Behandlungserfolge einer bestimmten Erkrankung. Optimalerweise korrelieren sie mit Scores zur Einschätzung der Krankheitsschwere. Bekannte und gut untersuchte Fragebögen zur Erfassung der Lebensqualität bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen sind dabei beispielsweise der Liver Disease Quality of Life Questionnaire (LDQOL) und die deutsche Version des Chronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ-D) (Younossi et al., 1999, Gralnek et al., 2000).

Der bekannteste Fragebogen zur Einschätzung der allgemeinen Lebensqualität ist unter anderem der Short Form 36 (SF-36) (Brazier, 1995). Die den allgemeinen Gesundheitszustand erfassenden Fragebögen berücksichtigen die Einflüsse auf die Lebensqualität ganzheitlich, unabhängig von einer bestimmten zugrundeliegenden Krankheit.

Die Ziele der Lebensqualitätsanalysen sind vielseitig. Eine Berücksichtigung der Lebensqualität allgemein ermöglicht jedoch eine individuelle, bedarfsadaptierte Behandlung jedes einzelnen Patienten. Nachgewiesenermaßen kann somit die Compliance der Patienten gestärkt und das Arzt-Patienten-Verhältnis verbessert

worden (Detmar et al., 2002).

4. Ziele der Arbeit

Ziel dieser explorativen Studie war es die Lebensqualität von Patienten auf der Lebertransplantationswarteliste zu untersuchen.

Ein zentraler Untersuchungsschwerpunkt war mittels funktioneller Lebertests, wie dem Indocyaningrün- Test oder dem LiMAX-Test, die tatsächliche Organfunktion zu ermitteln und deren möglichen Einfluss auf die Lebensqualität der Lebertransplantationskandidaten zu evaluieren. Es sollten zunächst Zusammenhänge zwischen quantitativen Messmethoden und Parametern, die die Leberfunktion indirekt messen können, dargestellt werden. Ziel war es dabei herauszufinden, ob indirekte Parameter mit der quantitativen Leberfunktion korrelieren und zuverlässige Hinweise auf den aktuellen Funktionszustand des Organs geben können.

Des Weiteren sollte analysiert werden, inwieweit Zusammenhänge zwischen diesen Faktoren und der Lebensqualität von Lebertransplantationskandidaten bestehen. Wir nutzten dazu einen krankheitsspezifischen Fragebogen, mit dem es uns möglich war, eine Subgruppenanalyse von verschiedenen Teilbereichen der Lebensqualität durchzuführen. Wir beabsichtigten somit bestimmte Bereiche herauszufinden, in denen die Lebensqualität besonders stark eingeschränkt war und Ansatzpunkte für Diagnostik und Therapie ermitteln zu können.

Im letzten Punkt der Untersuchungen sollte der Frage nachgegangen werden, ob die Lebensqualität bereits zum Evaluationszeitpunkt einen Hinweis auf das Outcome der Patienten während der Wartezeit auf der Lebertransplantationsliste geben kann und ob es mögliche einflussnehmende Faktoren gibt, welche als Indikator für das Überleben auf der Transplantationswarteliste dienen können.

5. Methodik

5.1. Ein- und Ausschlusskriterien

Das Studienkollektiv dieser prospektiv klinischen Studie bestand aus 179 Patienten, die an einer chronischen Lebererkrankung erkrankt waren. Eingeschlossen wurden dabei alle Patienten, die im Zeitraum von Juli 2009 bis September 2012 in die Charité Universitätsklinik Berlin mit der Fragestellung zur Evaluation für eine Lebertransplantation überwiesen wurden und das 18. Lebensjahr überschritten hatten. Ausschlusskriterien für die Teilnahme waren das Vorliegen eines akuten Leberversagens, einer hepatischen Enzephalopathie (größer als Stadium 2 der West Haven Kriterien), (vgl. Tabelle 1), einer Dialysepflichtigkeit bis zu 14 Tage vor Studieneinschluss, einer behandlungsbedürftigen psychiatrischen Erkrankung, einer primären oder sekundären cholestatischen Lebererkrankung oder Kommunikationsprobleme aufgrund von unzureichenden Deutschkenntnissen. Insbesondere Patienten mit cholestatischer Lebererkrankung wurden von der Untersuchung ausgenommen, da diese Patienten sich in einem lang kompensierten Krankheitsstadium befinden und bei ihnen andere Symptome, wie Juckreiz im Vordergrund stehen. Zur Evaluation der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden für dieses Patientenkollektiv spezielle Fragebögen, wie beispielsweise der PBC40 (Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für Patienten mit primär biliärer Zirrhose) entwickelt (Jacoby et al., 2005).

Tabelle 1: West Haven Kriterien (Wong et al., 2015)

Grad 0	Neuropsychiatrische Symptome nur mit psychometrischen Tests feststellbar
Grad 1	Verkürzte Aufmerksamkeitsspanne, mentale Verlangsamung, Reizbarkeit, Eu-/Dysphorie, Angstempfinden, Feinmotorikstörungen
Grad 2	Desorientierung zu Zeit und Ort, unangemessenes Verhalten, Persönlichkeitsstörungen, Lethargie oder Apathie, Ataxie, undeutliche Sprache, Flapping-Tremor
Grad 3	Somnolenz, erweckbar auf Ansprache, Verwirrtheit, Desorientiertheit zu allen Qualitäten (Zeit, Ort, Situation, Person), Rigor, Asterixis
Grad 4	Koma

Diese prospektive Querschnittsstudie fand in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Charité - Universitätsmedizin Berlin statt und wurde von der Ethikkommission der Charité Universitätsmedizin Berlin geprüft (EA2/066/09) und nach den Richtlinien der Deklaration von Helsinki durchgeführt.

5.2. Ablauf

In die Studie eingeschlossen wurden Patienten, die zur Evaluation einer Lebertransplantation an die Charité Universitätsmedizin Berlin überwiesen wurden. Im Rahmen der Studie wurden klinische Daten erhoben und leberfunktionsspezifische Testuntersuchungen, wie der LiMAX-Test und die Plasmaverschwinderate von Indocyaningrün, sowie laborparametrische Untersuchungen durchgeführt und ermittelt. Zusätzlich füllten die Patienten bei Studieneinschluss die deutsche Version des Chronic Liver Disease Questionnaires aus.

5.2.1. Erhebung klinischer Daten

Von jedem Patienten wurden vor Testdurchführung klinische Daten erhoben. Dazu zählen Alter, Geschlecht, Körpergröße und –gewicht des Patienten, vorangegangene

Erkrankungen und Operationen, relevante Begleiterkrankungen, wobei insbesondere nach psychischen Krankheiten, Infektionskrankheiten wie HIV oder Tuberkulose, Nieren-, Gelenk-, Herzkreislaufkrankungen und pulmonalen Beschwerden gefragt wurde. Des Weiteren wurden anhand von Patientenbefragung und Arztbriefen vorangegangene Tumorerkrankungen und hepatische Erkrankungen (zum Beispiel Hepatozelluläres Karzinom, Hepatitis B und/oder C) sowie Komplikationen, die im Zusammenhang mit einer dekompensierten Leberzirrhose stehen konnten (Ösophagusvarizenblutungen und spontan bakterielle Peritonitis) und deren mögliche therapeutische Interventionen (zum Beispiel Gummibandligatur oder transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt) ermittelt.

Zudem erfolgte eine klinische Untersuchung und Beurteilung des aktuellen Aszitesgrades, wobei eine Einteilung in drei Subgruppen erfolgte. Dabei war „mild“ kein oder nur im Ultraschall feststellbarer Aszites, „moderat“ ein Spannungsgefühl beziehungsweise verschiebliche Flüssigkeit und „schwer“ ein von außen sichtbar gespanntes Abdomen mit oder ohne fluktuierender Asziteswelle (Moore und Aithal, 2006). Der Grad der hepatischen Enzephalopathie wurde anhand der West Haven Kriterien eingeteilt (vgl. Tabelle 1).

Von jedem Patienten wurden etablierte klinische und blutparametrische Scores berechnet, die zur Einschätzung der aktuellen Gesundheitslage der Patienten dienen sollten. Verwendet wurde dabei der MELD-Score (Model of End Stage Liver Disease-Score), der sich nach der folgenden Formel berechnet: $MELD = 10 \times (0.957 \times \ln(\text{Serumkreatinin [mg/dl]}) + 0.378 \times \ln(\text{Bilirubin ges. [mg/dl]}) + 1.12 \times \ln(\text{INR}) + 0.643)$ (Wiesner et al., 2001). Ergänzt wurde dieser Score um den MELD-NA-Score, der sich aus den bereits genannten Parametern und dem Serumnatriumwert ergibt (Ruf et al., 2005). Bei Zustand nach Dialyse innerhalb der letzten Woche erfolgt eine Anpassung des Kreatininwertes. Der MELD-Score kann dabei Werte zwischen 6 und 40 Punkten annehmen. Umso höher dabei der Wert des Scores ausfällt, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit eines Versterbens (Asrani und Kamath, 2015). Es erfolgte eine Einteilung in vier MELD-Score-Gruppen: ≤ 10 , 11-18, 19-24, ≥ 25 anhand des Manuals zur Vergabe von Leberspenden von Eurotransplant (Gerling et al., 2019).

Des Weiteren wurde der Child-Pugh-Score ermittelt, der sich zusammensetzt aus INR, Albumin, Bilirubin, Aszitesgrad und Grad der Enzephalopathie. Anhand des unten aufgeführten Punktesystems (vgl. Tabelle 2) ergeben sich drei Klassen: Child-

Pugh-Klasse A: 5-6 Punkte, Child-Pugh-Klasse B: 7-9 Punkte, Child-Pugh-Klasse C: 10-15 Punkte. Auch er dient ähnlich wie der MELD-Score zur stadiengerechten Einteilung einer Leberzirrhose (Gangopadhyay und Singh, 2017; Pasqualetti et al., 1992).

Tabelle 2: Child-Pugh-Score (Gangopadhyay und Singh, 2017)

Parameter	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Gesamtserumbilirubin (mg/dl)	< 34 (<2)	34-50 (2-3)	> 50 (>3)
Serumalbumin (mg/dl)	> 35	28-35	< 28
INR	< 1,7	1,71-2,2	> 2,2
Aszites	keine		refraktär
Hepatische Enzephalopathie	keine	Grad I-II	Grad III-IV oder refraktär

INR, International Normalized Ratio

5.3. Messung der quantitativen Leberfunktion

5.3.1. Funktionsprinzip des LiMAx-Tests

Der LiMAx - Test ist ein spezifischer, enzymatischer Leberfunktionstest, der mit Hilfe von ¹³C-Methacetin durchgeführt wird. ¹³C-Methacetin ist ein Stoff, der sich zur Messung der Leberfunktion besonders gut eignet, da er über die ausschließlich in der Leber vorkommenden und weitgehend gleichmäßig verteilten Enzyme Cytochrom 1A2 (CYP1A2) verstoffwechselt wird und von unerwünschten Medikamentenwechselwirkungen weitgehend unbeeinflusst bleibt (Stockmann, M. 2009). In den Hepatozyten der Leber findet die Umsetzung von Methacetin zu Paracetamol und ¹³C Formaldehyd statt, welches letztendlich zu ¹³ Kohlenstoffdioxid (¹³CO₂) abgebaut wird (Stockmann, M. 2009). Der geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist die enzymatische Umsetzung durch das Enzym CYP1A2 und lässt Rückschlüsse auf die Leberleistung zu. Da Kohlenstoff in Form der zwei stabilen Isotope Kohlenstoff 12 (C¹²) und Kohlenstoff 13 (C¹³), im

natürlichen Verhältnis von 98,9 Prozent zu 1,1 Prozent, auftreten kann, muss zunächst das patienteneigene $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ -Verhältnis als sogenannter Basiswert bestimmt werden (Stockmann, M. 2009). Das in den Hepatozyten entstehende markierte Reaktionsprodukt wird anschließend vom Patienten abgeatmet und mit einem modifizierten nichtdispersiven, isotopselektiven Infrarotspektroskop gemessen (Jara et al., 2015a). Dabei wird die Differenz zwischen dem abgeatmeten $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ -Verhältnis vor dem Test und nach Verabreichen von Methacetin anhand der sogenannten Delta-over-Baseline-Kurve (DOB) ermittelt und zeigt die Dauer bis zur maximal möglichen Verstoffwechslung von Methacetin an (Jara et al., 2015a). Das Ergebnis von gesunden Patienten liegt bei über 315 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ (Stockmann, M. et al., 2010). Die Formel zur Berechnung des LiMAX-Tests lautet:

$$\text{LiMAX} = \frac{\text{DOB}_{\text{max}} * \text{standard } ^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2 \text{ ratio} * \text{CO}_2 \text{ production} * \text{molar mass} * (^{13}\text{C} - \text{methacetin})}{\text{Body weight}}$$

Ein LiMAX-Wert unter 240 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ gilt als Prädiktor einer manifesten Leberzirrhose (Jara, 2016).

5.3.2. Ablauf des LiMAX-Tests

Die Patienten mussten zu Testbeginn mindestens drei Stunden nüchtern sein. Bekannte Allergien gegen Paracetamol, einem Stoffwechselprodukt von Methacetin, mussten anamnestisch erfragt und ausgeschlossen werden. Der Test wurde im Liegen durchgeführt. Alle Patienten wurden vor Testbeginn gewogen und erhielten eine Venenverweilkanüle in eine Cubitalvene sowie eine Atemmaske.

Zunächst wurde für 10 Minuten das individuelle $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ -Verhältnis der Patienten mit dem Messgerät gemessen. Danach injizierte man ihnen Methacetin gewichtsadaptiert mit 2mg pro Kilogramm Körpergewicht als Bolusgabe. Zum Nachspülen erhielten die Patienten 20ml 0,9%ige Natriumchloridlösung. Die Injektion beider Medikamente musste innerhalb von 30 Sekunden erfolgen. Die Maske durfte während des gesamten Testablaufs nicht abgenommen werden (s. Abb. 1).

In 46 Messpunkten wurde die Analyse der Ausatemluft durchgeführt und jeweils der DOB-Wert ermittelt. Die Messung konnte vorzeitig beendet werden, wenn der DOB-Wert über drei Messpunkte hinweg konstant blieb.

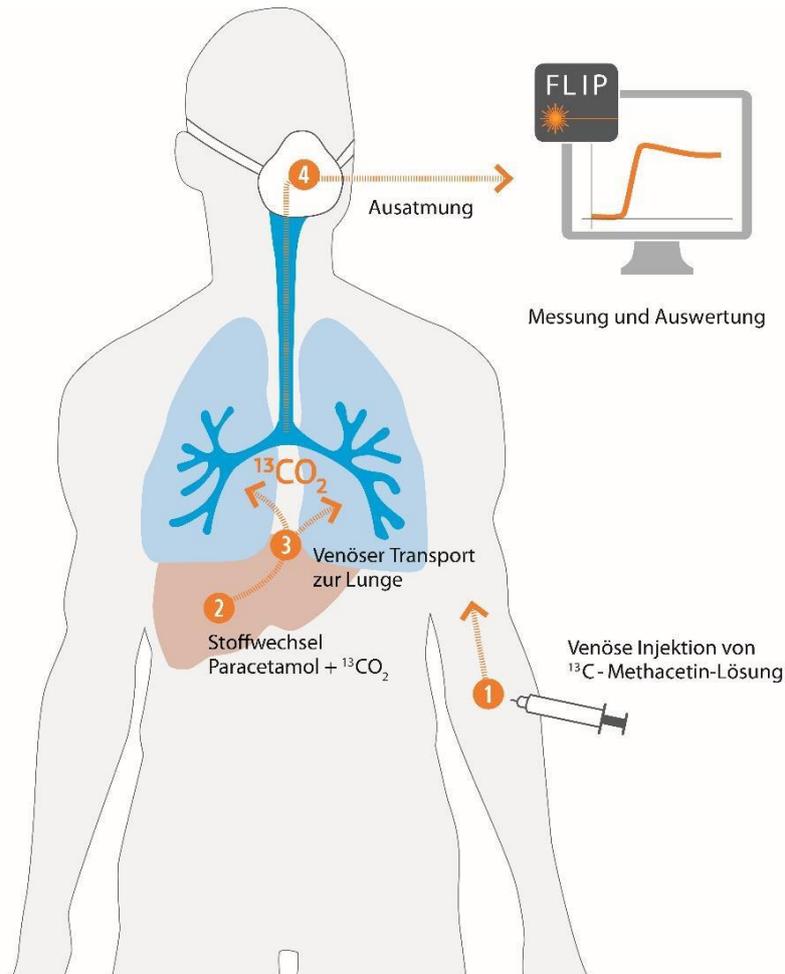


Abb. 1: Versuchsaufbau LiMAX-Test (Humedics GmbH, 2018)
 (Abbildung mit Genehmigung von Humedics GmbH)

5.3.3. Funktionsprinzip des Indocyaningrün-Tests

Der Indocyaningrüntest hingegen ist eine Untersuchungsmethode, bei der die Verschwinderate von Indocyaningrün aus dem Plasma gemessen wird. Indocyaningrün ist ein Stoff, der sich gut in Wasser löst und im Plasma proteingebunden, vor allem an Albumin und Betalipoproteine, transportiert wird. Er wird in der Leber nicht metabolisiert, sondern durch einen Adenosintriphosphat-abhängigen Transport vom Intravasalraum durch die Hepatozyten in die Galle transportiert und mit dieser zu 97 Prozent unverändert ausgeschieden (Thumer et al., 2007). Der ermittelte Wert gibt daher die Plasmaverschwinderate von Indocyaningrün in Beziehung zur Durchblutung der Leber an und ist somit ein Hinweis auf die Leberleistung des Patienten (Thumer et al., 2007). Die Messung erfolgt durch die Pulsfarbstoffdichtemessung womit im Blut eine kontinuierliche Messung der

Indocyaningrünkonzentration möglich ist. Sie funktioniert auf Grundlage eines spektrophotometrischen Messprinzips, das zurückzuführen ist auf die verschiedenen Absorptionsbanden von Indocyaningrün und Hämoglobin (El-Desoky et al., 1999). Einschränkungen dieses Tests treten auf bei akuter Cholestase, zusätzlich wird der Indocyaningrün-Test beeinflusst durch die Blutflussgeschwindigkeit in der Leber (Stockmann et al., 2009).

5.3.4. Ablauf des Indocyaningrün-Tests

Zur Vorbereitung für einen Indocyaningrün-Test musste den Patienten eine Venenverweilkanüle in eine cubitale Vene gelegt werden. Eine kleine Menge Blut wurde dabei abgenommen, um mit Hilfe eines Blutgasanalysegerätes die aktuelle Hämoglobinkonzentration des Patienten im Blut bestimmen zu können. Im Anschluss wurde daran eine Heidelberger Verlängerung und ein Dreiwegehahn angeschlossen. Alle Patienten wurden vor dem Test gewogen. Die Untersuchung fand im Liegen statt. Am Arm mit der Venenverweilkanüle wurde ein Injektionssensor zur genauen Messung des Injektionszeitpunktes platziert, am gegenüberliegenden Arm wurde ein Fingerclip, ähnlich einem Sauerstoffsensor, an einen beliebigen Finger angebracht und mit einem lichtundurchlässigen Tuch bedeckt. Danach wurden am Messgerät das Gewicht, die Größe und der Hämoglobingehalt des Blutes vom Patienten, sowie die verabreichte Menge an Indocyaningrün eingestellt. Indocyaningrün wird dabei gewichtsadaptiert mit 0,5mg pro Kilogramm Körpergewicht verabreicht.

Da Indocyaningrün in Pulverform vorliegt, musste es zunächst mit destilliertem Wasser gelöst werden. Danach wurde die Messung gestartet und dem Patienten die genau berechnete Menge an Indocyaningrün gefolgt von 10ml destilliertem Wasser und 10ml 0,9 prozentiger Natriumchloridlösung innerhalb kürzester Zeit injiziert. Nach circa 10 bis 15 Minuten konnte man die Plasmaverschwinderate von Indocyaningrün (ICG-PDR) aus dem Blut ablesen. Umso schneller die Reaktion dabei abläuft, desto besser ist die Transportrate von Indocyaningrün aus dem Blut in die Galle. Ein normaler Wert liegt bei größer gleich 18 Prozent pro Minute (Thumer et al., 2007).

5.4. Blutuntersuchungen

Vor Beginn der Testuntersuchungen erfolgte bei jedem Patienten eine venöse Blutentnahme, die anschließend vom Labor Berlin – Charité Vivantes GmbH analysiert wurde. Folgende Parameter wurden dabei bei jedem Patienten bestimmt:

Elektrolyte (Natrium, Kalium, Chlorid), Leberwerte (Aspartataminotrasferase, Alaninaminotransferase, Gammaglutamyltransferase, Pseudocholinesterase, Alkalische Phosphatase, Bilirubin, Ammoniak), Proteine, inklusive Albumin, Gerinnungsparameter (INR, Prothrombin, Thrombozyten), Entzündungsparameter (Leukozyten, CRP) und ein kleines Blutbild (Erythrozyten, Hämoglobin, MCV, MCH). Gruppeneinteilungen der zu untersuchenden Variablen wurden bei Blutparametern anhand der vom Labor festgelegten Normbereiche eingeteilt. Die Graduierung der Hyponatriämie in „gering-“ (Serumnatrium 130 bis 135 mmol/l), „mittel-“ (Serumnatrium 129 bis 125 mmol/l) und „schwergradig“ (Serumnatrium unter 125 mmol/l) wurde entsprechend vorangehender Untersuchungen übernommen (Corona et al., 2015, Spasovski et al., 2014). Die Einteilung der zu untersuchenden Gruppen der dynamischen Leberfunktionstests erfolgte ebenfalls auf Grundlage vorangegangener Studien: Hierbei bestand ab einer Indocyaningrün-Plasmaverschwinderate von kleiner gleich 0,09 pro Minute ein deutlich erhöhtes Risiko für ein Leberversagen bei Leberresektion (Ohwada et al., 2006). Ein LiMax-Ergebnis kleiner gleich 240 µg/kg/h ist suggestiv für eine bestehende Leberzirrhose (Jara, 2016). Die Einteilung der MELD- und MELD- Natrium-Gruppen basiert auf Veröffentlichungen von Eurotransplant, entsprechend der Gruppeneinteilung bezüglich des laborparametrischen Monitorings von Patienten auf der Transplantationswarteliste (Gerling T., 2019).

5.5. Chronic Liver Disease Questionnaire

Jeder Patient füllte am Untersuchungstag die deutsche Version des Chronic Liver Disease Questionnaires (CLDQ-D) aus. Dies ist ein spezifischer Fragebogen zur Ermittlung der Lebensqualität bei chronisch leberkranken Patienten. Die Anwendbarkeit und Aussagekraft stimmt dabei mit der englischen Version überein (Hauser et al., 2004b). Der Fragebogen besteht aus 29 Fragen, die in die Domänen

abdominelle Symptome, Müdigkeit, Systemische Symptome, Sorgen und emotionale Funktionen aufgeteilt sind und bezieht sich dabei auf die Lebensqualität der letzten zwei Wochen (Schulz et al., 2008). Hierbei kann zum einen ein Score für jede einzelne Domäne der Lebensqualität als auch ein Gesamtscore ermittelt werden. Beim Ausfüllen des Testbogens hat der Patient dabei die Möglichkeit aus jeweils sieben Antwortmöglichkeiten in Bezug auf die Häufigkeit der Symptome auszuwählen. Antwort eins bedeutet dabei, die Symptome sind die ganze Zeit über vorhanden und reichen in Abstufungen bis Antwortmöglichkeit sieben, die Symptome sind nie vorhanden. Eine niedrige Punktzahl lässt demzufolge auf eine eingeschränkere Lebensqualität des Patienten schließen (Younossi et al., 1999, Orr et al., 2014).

5.6. Statistische Untersuchung

Die statistischen Berechnungen wurden mit dem Statistikprogramm SPSS 21.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) durchgeführt.

Zunächst wurde ermittelt, ob eine Normalverteilung der zu untersuchenden Merkmale vorlag. Dabei wurden die Variablen zunächst grafisch mit Hilfe von Histogramm, Boxplot oder QQ-Plot dargestellt und anschließend zur Überprüfung ein Shapiro-Wilks-Test durchgeführt. Bei einem Ergebnis mit einer Wahrscheinlichkeit (p) größer 0,05 konnte man annehmen, dass die Variable normalverteilt ist.

Für jede Variable wurde eine deskriptive Datenanalyse durchgeführt. Metrische Variablen werden dargestellt als Mittelwert und Standardabweichung, kategoriale Variablen als Zahl und Prozentangabe. Korrelationen zwischen dem Chronic Liver Disease Questionnaire - Werten und quantitativ, kontinuierlichen Variablen wurden mit dem Spearman Korrelationskoeffizienten nachgewiesen. Zur Untersuchung von Gruppenunterschieden wurde der Mann-Whitney U Test angewandt, zwischen mehr als zwei Gruppen der Kruskal-Wallis-Test.

Mit den voraussichtlich einflussnehmenden Variablen wurde eine Multiregressionsanalyse durchgeführt, um unabhängige Faktoren, die Einfluss auf die Lebensqualität haben, gemessen am Chronic Liver Disease Questionnaire (deutsche Version), herauszufinden. Aufgrund von multiplen Testungen im Rahmen der multiplen Regressionsanalyse setzten wir das Signifikanzniveau auf $p < 0,01$. Dennoch ist eine erhöhte Fehlerwahrscheinlichkeit erster Art nicht ausgeschlossen.

Abschließend erfolgte eine Korrelationsanalyse, wie vorangehend beschrieben, zur

Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Lebensqualität und Outcome der Patienten drei bzw. sechs Monaten nach Listung auf der Lebertransplantationswarteliste. Zudem wurde eine Überlebenszeitanalyse ergänzt, wobei untersucht wurde, ob einflussnehmende Variablen auf die Lebensqualität der Patienten auch eine Vorhersage bezüglich des Überlebens sechs Monate nach Studieneinschluss geben können. Wir führten dazu einen nichtparametrischen logrank-Test mit einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$ durch und stellten die Ergebnisse mittels Kaplan-Meier-Kurven dar.

6. Ergebnisse

6.1. Deskriptive Auswertung des Studienkollektivs

Insgesamt konnten die Daten von 142 der ursprünglich 179 geeigneten Patienten analysiert werden (s. Abb. 2).

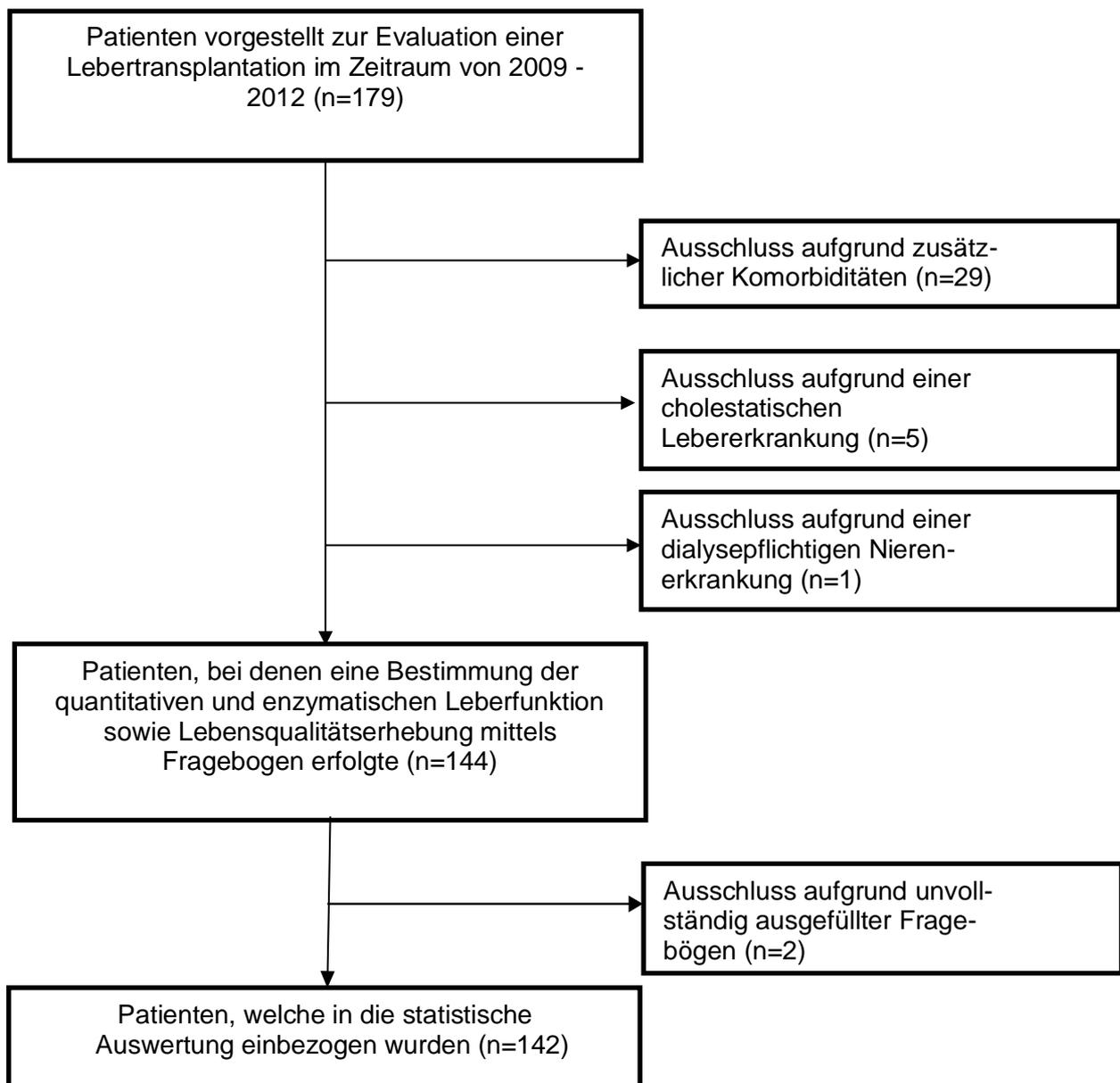


Abb. 2: Auswahl des Studienkollektivs

Tabelle 3: Deskriptive Ergebnisse von Patientencharakteristika und Blutwerten

Demografische Daten

Alter (in Jahren)	55,1±6,8
Geschlecht (weiblich/männlich)	43 (30%) / 99 (70%)
BMI (kg/m ²)	27,4±5,4

Ätiologie der Lebererkrankung, n (%)

Ethyltoxisch	83 (59)
NASH	11 (8)
Virale Hepatitiden (B und/oder C)	32 (23)
Autoimmun	9 (6)
Kryptogen	7 (4)

Aszitesgrad, n (%)

Mild	86 (61)
Moderat	35 (24)
Schwer	21 (15)

Komplikationen, n (%)

Ikterus	96 (68)
TIPS	28 (20)
HCC	32 (23)
Vorangegangene Ösophagusvarizenblutungen	42 (30)
Vorangegangene spontane bakterielle Peritonitis	14 (10)

Komorbiditäten, n (%)

Neurologische Erkrankungen	17 (12)
Muskuloskeletale Erkrankungen	15 (11)
Metabolische Erkrankungen	48 (34)
Lungenerkrankungen	23 (16)
Kardiovaskuläre Erkrankungen	55 (39)

Leberspezifische Funktionsparameter und Scores

MELD	16±5
MELD-Na	19±6
Child-Pugh Score	8±2
LiMAx [$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$]	102±75
ICG-PDR [%/min]	5.3±3.4

Blutwerte (Normwerte)

Protein (g/dl)	6,9±0,9
Albumin (g/dl)	3,1±0,6
PCHE (kU/l)	2,8±1,5
INR	1,6±0,4
Bilirubin (mg/dl)	3,8±3,6
AP (U/l)	146±89
Natrium (mmol/l)	135±5
Thrombozyten (pro nl)	108±66
Hämoglobin (g/dl)	11.2±2.2
AST (U/l)	74±52
ALT (U/l)	48±36
GGT (U/l)	120±137
Kreatinin (mg/dl)	1±0,4

n=142; dargestellt sind Mittelwerte und Standardabweichungen; BMI, Body Mass Index; NASH, Nicht alkoholische Fettleberhepatitis; TIPS, transjugulärer portosystemischer Shunt; HCC, Hepatozelluläres Karzinom; MELD Model of End-Stage Liver Disease; MELD-Na, Model of End-Stage Liver Disease Natriumwert; LiMAx, maximale Leberfunktionskapazität; ICG-PDR, Indocyaningrün-Plasmaverschwinderate; PCHE, Pseudocholinesterase; INR, International Normalized Ratio; AP, Alkalische Phosphatase; AST, Aspartataminotransferase; ALT, Alaninaminotransferase; GGT, Gammaglutamyltransferase

6.2. Zusammenhang zwischen spezifischen Parametern und LiMAx-Test

Der Zusammenhang zwischen der maximalen Leberfunktion (LiMAx) und spezifischen Laborparametern wurde mit Hilfe von Korrelationsanalysen untersucht. Dabei zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen den Ergebnissen des enzymatischen

Leberfunktionstests LiMAx und MELD-Score, MELD-Natrium-Score, Child-Pugh-Score, Albumin, Bilirubin, INR, Gammaglutamyltransferase, Protein, Natrium, Hämoglobin und Pseudocholinesterase (vgl. Tabelle 4). Bei allen anderen untersuchten Parametern konnte kein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden.

Tabelle 4: Univariate Korrelationsanalyse leberspezifischer Parameter und klinischer Scores mit den LiMAx-Test-Resultaten

	Spearman-Korrelationskoeffizient	p-Wert
MELD	-0,646	<0,001
MELD-NA	-0,583	<0,001
CPS	-0,681	<0,001
Thrombozyten	0,119	0,157
Albumin	0,534	<0,001
Bilirubin	-0,378	<0,001
INR	0,660	<0,001
AST	-0,106	0,208
ALT	0,149	0,077
AP	-0,033	0,695
GGT	0,419	<0,001
Protein	0,661	<0,001
Natrium	0,224	0,007
Hämoglobin	0,306	<0,001
PCHE	0,398	<0,001
Kreatinin	-0,126	0,135

dargestellt sind Spearmankorrelationskoeffizient und p-Wert; signifikante Korrelationen sind dicker hervorgehoben; MELD, Model of End-Stage Liver Disease-Score; MELD-Na, Model of End-Stage Liver Disease-Natrium-Score, CPS, Child-Pugh-Score; AST, Aspartataminotransferase; ALT, Alaninamino-transferase, AP, Alkalische Phosphatase; GGT Gammaglutamyl-transferase; PCHE, Pseudocholinesterase

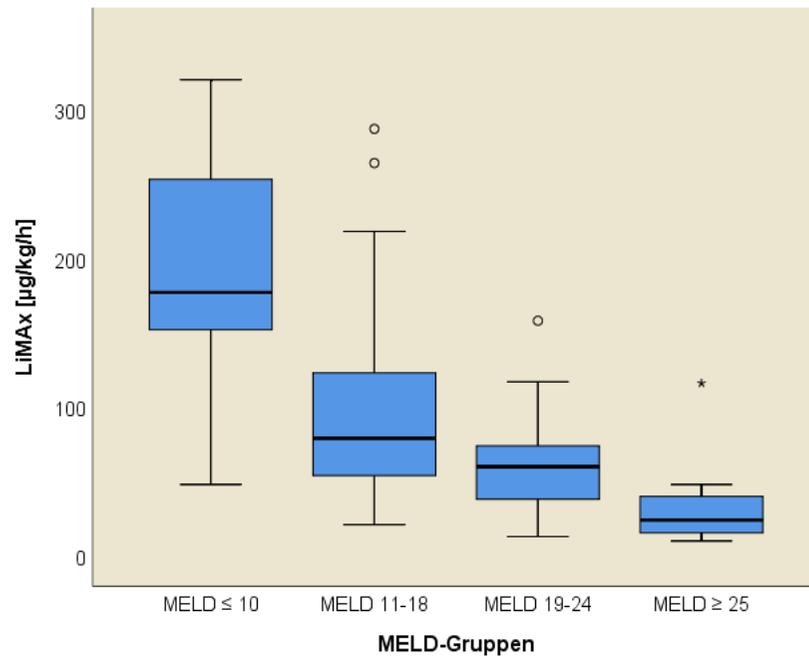


Abb.3: Boxplotdarstellung der LiMAX-Resultate eingeteilt nach MELD-Gruppen: (MELD ≤ 10: n=21; MELD 11-18 n=83; MELD 19-24: n=30; MELD ≥ 25 n=8); dargestellt sind Median (dick hervor-gehobener Mittelstrich), 1. und 3.Quartil (dünner Strich unter- bzw. oberhalb des Medians), Interquartilsabstand (blaue Box), 1,5-facher Interquartilsabstand (Whiskers) sowie Ausreißer (○ = Ausreißer innerhalb des 3-fachen Interquartilsabstandes, * = Ausreißer außerhalb des 3-fachen Interquartilsabstandes); ein Patient mit LiMAX 527 µg/kg/h; aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht dargestellt)

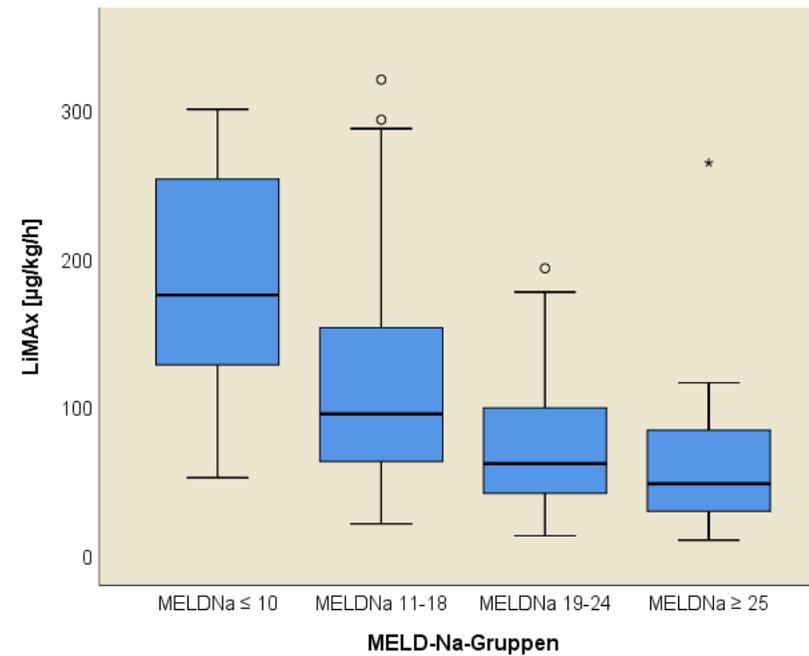


Abb.4: Boxplotdarstellung der LiMAX-Resultate eingeteilt nach MELD-Natrium-Gruppen: (MELD-Na ≤ 10: n=14; MELD-Na 11-18 n=57; MELD-Na 19-24: 48; MELD-Na ≥ 25: 23); dargestellt sind Median (dick hervor-gehobener Mittelstrich), 1. und 3.Quartil (dünner Strich unter- bzw. oberhalb des Medians), Interquartilsabstand (blaue Box), 1,5-facher Interquartilsabstand (Whiskers) sowie Ausreißer (○ = Ausreißer innerhalb des 3-fachen Interquartilsabstandes, * = Ausreißer außerhalb des 3-fachen Interquartilsabstandes); ein Patient mit LiMAX 527 µg/kg/h; aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht dargestellt)

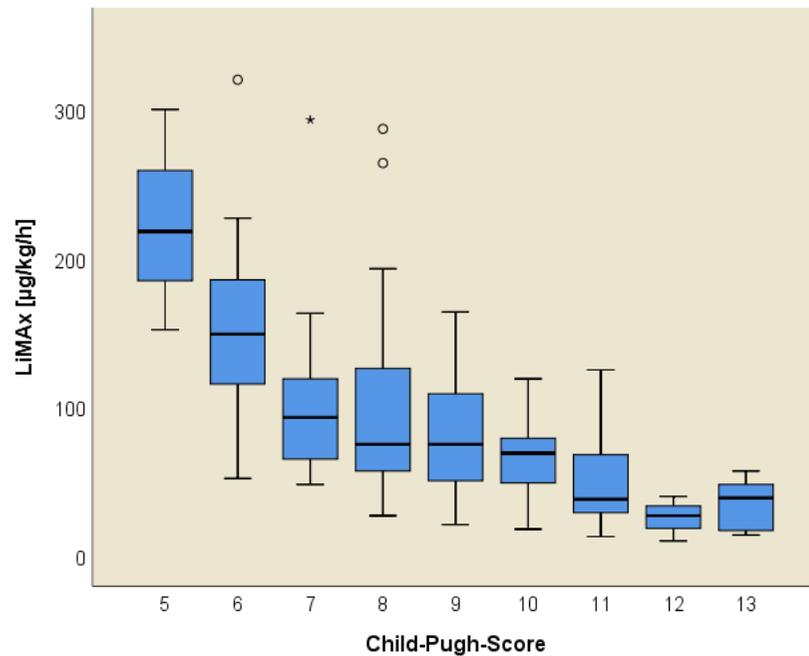


Abb.5: Boxplotdarstellung der LiMAX-Resultate eingeteilt nach CPS: (CPS 5: n=10; CPS 6: n=19; CPS 7: n=18; CPS 8: n=26; CPS 9: n=19; CPS 10: n=22; CPS 11: n=19; CPS 12: n=3; CPS 13: n=6); dargestellt sind Median (dick hervorgehobener Mittelstrich), 1. und 3.Quartil (dünner Strich unter- bzw. oberhalb des Medians), Interquartilsabstand (blaue Box), 1,5-facher Interquartilsabstand (Whiskers) sowie Ausreißer (○ = Ausreißer innerhalb des 3-fachen Interquartilsabstandes, * = Ausreißer außerhalb des 3-fachen Interquartilsabstandes); ein Patient mit LiMAX 527 µg/kg/h; aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht dargestellt)

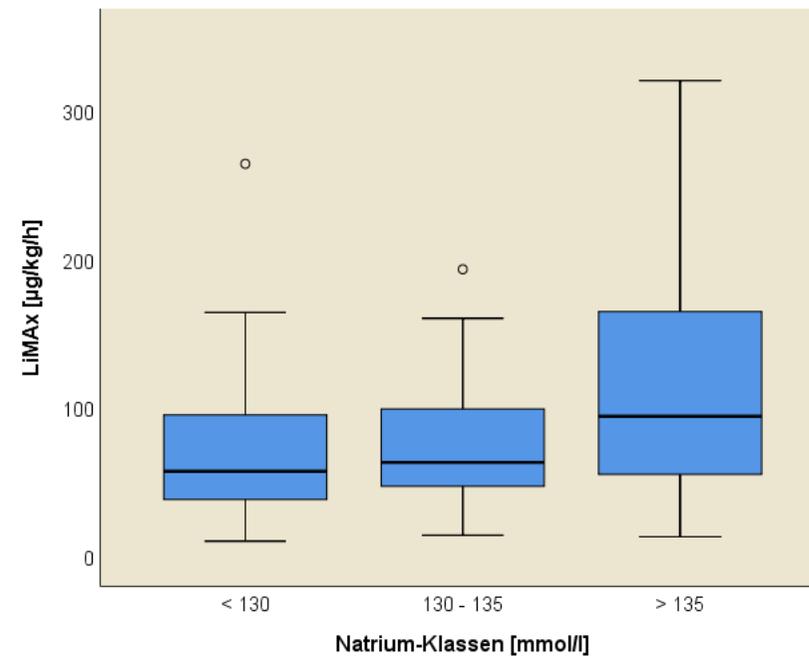


Abb.6: Boxplotdarstellung der LiMAX-Resultate eingeteilt nach Natriumklassen (Serumnatrium < 130 mmol/l: n=17; Serumnatrium 130 - 135 mmol/l: n=38; Serumnatrium > 135 mmol/l: n=87); dargestellt sind Median (dick hervorgehobener Mittelstrich), 1. und 3.Quartil (dünner Strich unter- bzw. oberhalb des Medians), Interquartilsabstand (blaue Box), 1,5-facher Interquartilsabstand (Whiskers) sowie Ausreißer (○ = Ausreißer innerhalb des 3-fachen Interquartils-abstandes, * = Ausreißer außerhalb des 3-fachen Interquartils-abstandes); ein Patient mit LiMAX 527 µg/kg/h; aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht dargestellt)

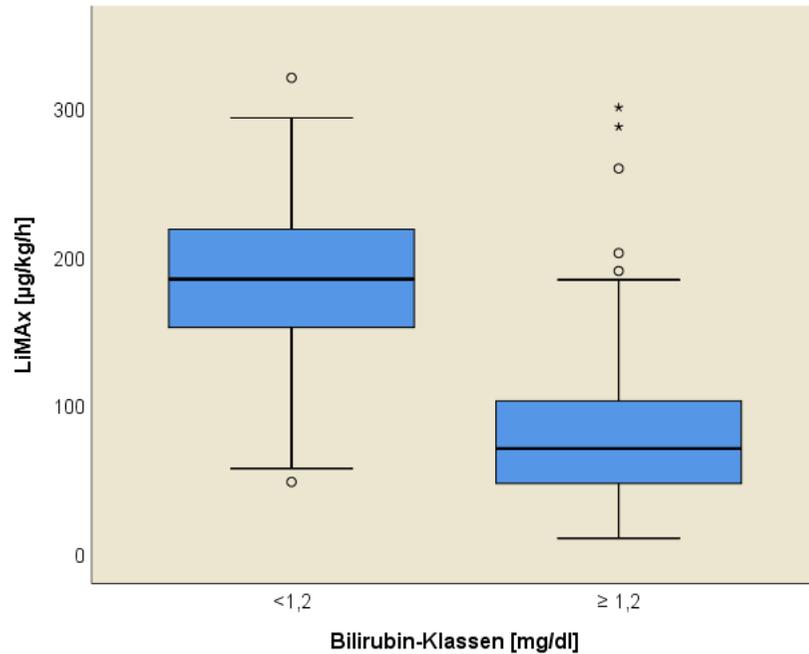


Abb.7: Boxplotdarstellung der LiMAX-Resultate eingeteilt nach Bilirubin-Klassen: (Bilirubin < 1,2mg/dl: n=22; Bilirubin \geq 1,2mg/dl: n=120); dargestellt sind Median (dick hervorgehobener Mittelstrich), 1. und 3.Quartil (dünner Strich unter- bzw. oberhalb des Medians), Interquartilsabstand (blaue Box), 1,5-facher Interquartilsabstand (Whiskers) sowie Ausreißer (\circ = Ausreißer innerhalb des 3-fachen Interquartilsabstandes, * = Ausreißer außerhalb des 3-fachen Interquartilsabstandes); ein Patient mit LiMAX 527 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$; aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht dargestellt)

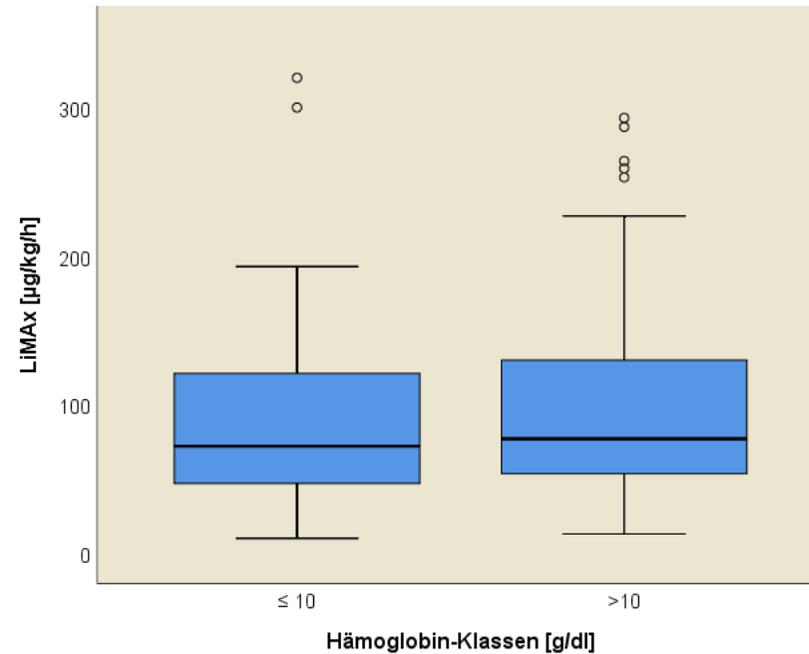


Abb.8: Boxplotdarstellung der LiMAX-Resultate eingeteilt nach Hämoglobin-Klassen (Hämoglobin \leq 10g/dl: n=46; Hämoglobin > 10g/dl: n=96); dargestellt sind Median (dick hervorgehobener Mittelstrich), 1. und 3.Quartil (dünner Strich unter- bzw. oberhalb des Medians), Interquartilsabstand (blaue Box), 1,5-facher Interquartilsabstand (Whiskers) sowie Ausreißer (\circ = Ausreißer innerhalb des 3-fachen Interquartilsabstandes, * = Ausreißer außerhalb des 3-fachen Interquartilsabstandes); ein Patient mit LiMAX 527 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$; aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht dargestellt)

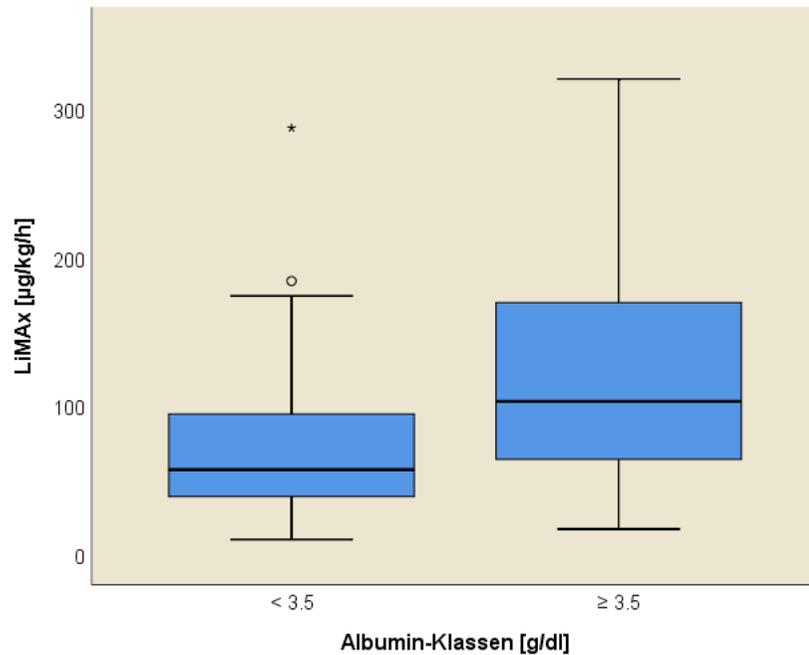


Abb.9: Boxplotdarstellung der LiMAX-Resultate eingeteilt nach Albumin-Klassen: (Serumalbumin < 3,5 g/dl: n=63; Serumalbumin \geq 3,5 g/dl: n=79); dargestellt sind Median (dick hervorgehobener Mittelstrich), 1. und 3.Quartil (dünner Strich unter- bzw. oberhalb des Medians), Interquartilsabstand (blaue Box), 1,5-facher Interquartilsabstand (Whiskers) sowie Ausreißer (\circ = Ausreißer innerhalb des 3-fachen Interquartilsabstandes, * = Ausreißer außerhalb des 3-fachen Interquartilsabstandes); ein Patient mit LiMAX 527 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$; aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht dargestellt)

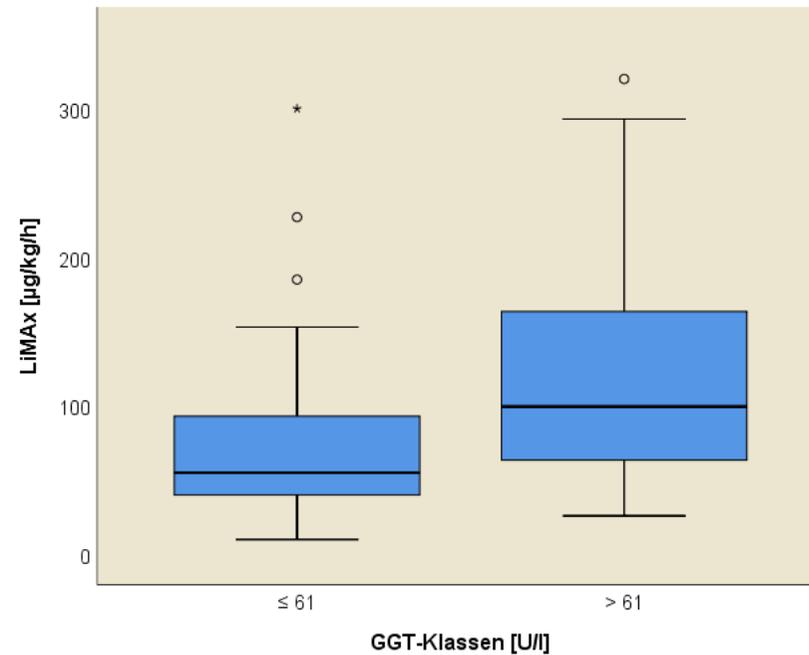


Abb.10: Boxplotdarstellung der LiMAX-Resultate eingeteilt nach GGT-Klassen: (GGT \leq 61 U/l: n=58; GGT > 61 U/l: n=84); dargestellt sind Median (dick hervorgehobener Mittelstrich), 1. und 3.Quartil (dünner Strich unter- bzw. oberhalb des Medians), Interquartilsabstand (blaue Box), 1,5-facher Interquartilsabstand (Whiskers) sowie Ausreißer (\circ = Ausreißer innerhalb des 3-fachen Interquartilsabstandes, * = Ausreißer außerhalb des 3-fachen Interquartilsabstandes); ein Patient mit LiMAX 527 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$; aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht dargestellt)

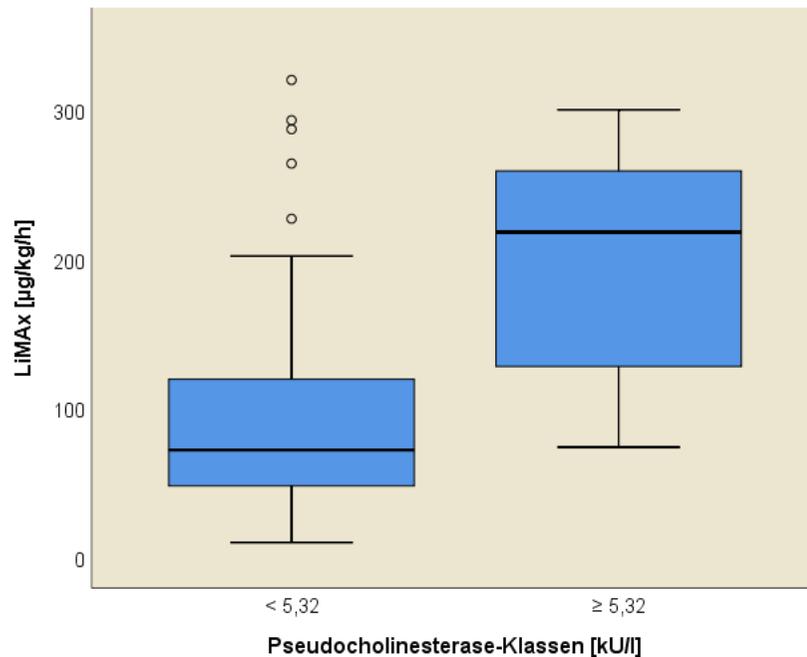


Abb.11: Boxplotdarstellung der LiMAX-Resultate eingeteilt nach PCHE-Klassen: (PCHE < 5,32 kU/l: n=131; PCHE ≥ 5,32 kU/l: n=9; 2 Werte fehlend); dargestellt sind Median (dick hervorgehobener Mittelstrich), 1. und 3.Quartil (dünner Strich unter- bzw. oberhalb des Medians), Interquartilsabstand (blaue Box), 1,5-facher Interquartilsabstand (Whiskers) sowie Ausreißer (○ = Ausreißer innerhalb des 3-fachen Interquartilsabstandes, * = Ausreißer außerhalb des 3-fachen Interquartilsabstandes); ein Patient mit LiMAX 527 µg/kg/h; aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht dargestellt)

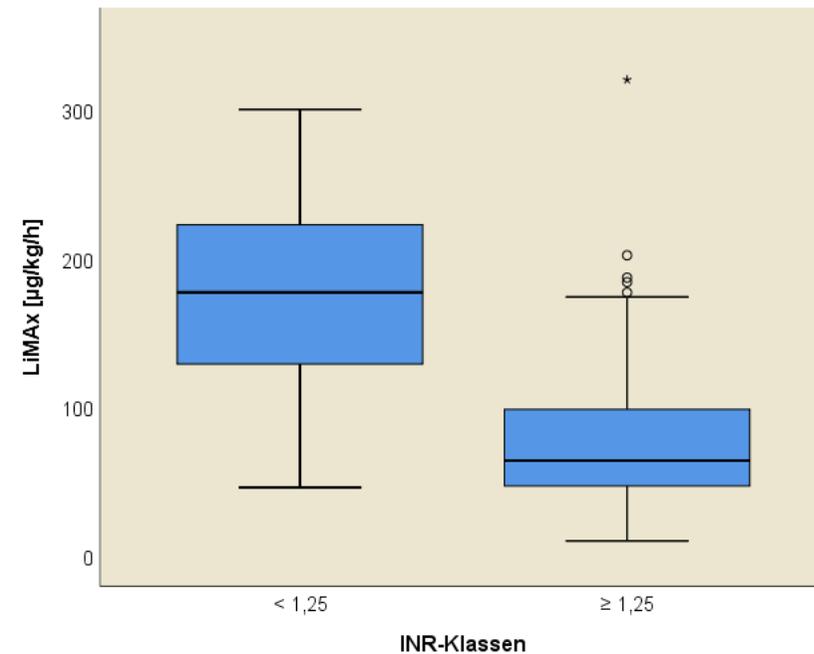


Abb.12: Boxplotdarstellung der LiMAX-Resultate eingeteilt nach INR-Klassen: (INR < 1,25: n=31; INR ≥ 1,25 n=111); dargestellt sind Median (dick hervorgehobener Mittelstrich), 1. und 3.Quartil (dünner Strich unter- bzw. oberhalb des Medians), Interquartilsabstand (blaue Box), 1,5-facher Interquartilsabstand (Whiskers) sowie Ausreißer (○ = Ausreißer innerhalb des 3-fachen Interquartilsabstandes, * = Ausreißer außerhalb des 3-fachen Interquartilsabstandes); ein Patient mit LiMAX 527 µg/kg/h; aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht dargestellt)

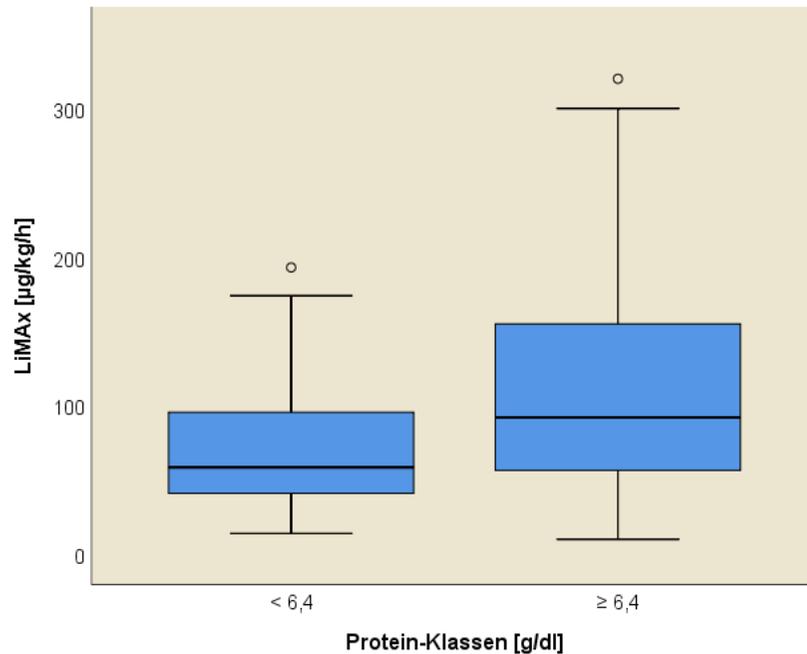


Abb.13: Boxplotdarstellung der LiMAX-Resultate eingeteilt nach Protein-Klassen: (Serumprotein < 6,4 g/dl: n=36; Serumprotein ≥ 6,4g/dl: n=103; 3 Werte fehlend); dargestellt sind Median (dick hervorgehobener Mittelstrich), 1. und 3.Quartil (dünner Strich unter- bzw. oberhalb des Medians), Interquartilsabstand (blaue Box), 1,5-facher Interquartilsabstand (Whiskers) sowie Ausreißer (○ = Ausreißer innerhalb des 3-fachen Interquartilsabstandes, * = Ausreißer außerhalb des 3-fachen Interquartilsabstandes); ein Patient mit LiMAX 527 µg/kg/h; aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht dargestellt)

6.3. Zusammenhang zwischen spezifischen Parametern und Indocyaningrün- Test

Ein ähnliches Ergebnis zeigt die Korrelationsuntersuchung des Indocyaningrün-Tests. Signifikante Korrelation zeigten sich für den MELD-Score, MELD-Natrium-Score, Child-Pugh-Score, Albumin, Bilirubin, INR, Alaninaminotransferase, Gammaglutamyltransferase, Protein, Natrium, Hämoglobin und Pseudocholinesterase (vgl. Tabelle 5).

Tabelle 5: Univariate Korrelationsanalyse leberspezifischer Parameter und klinischer Scores mit Indocyaningrün-Test-Resultaten

	Spearman-Korrelationskoeffizient	p-Wert
MELD	-0,595	< 0,001
MELD-NA	-0,535	< 0,001
CPS	-0,513	< 0,001
Thrombozyten	0,140	0,105
Albumin	0,318	< 0,001
Bilirubin	-0,633	< 0,001
INR	-0,566	< 0,001
AST	-0,049	0,571
ALT	0,182	0,034
AP	-0,160	0,063
GGT	0,253	0,003
Protein	0,571	< 0,001
Natrium	0,222	0,009
Hämoglobin	0,246	0,004
PCHE	0,198	0,022
Kreatinin	0,026	0,765

n=142; dargestellt sind Spearman-Korrelationskoeffizient und p-Wert; signifikante Werte sind dicker hervorgehoben; MELD, Model of End-Stage Liver Disease Score; MELDNa, Model of End-Stage Liver Disease- Natrium-Score; CPS, Child-Pugh-Score; AST, Aspartataminotransferase; ALT Alaninamino-transferase; AP, Alkalische Phosphatase; GGT Gammaglutamyltransferase; PCHE, Pseudocholinesterase

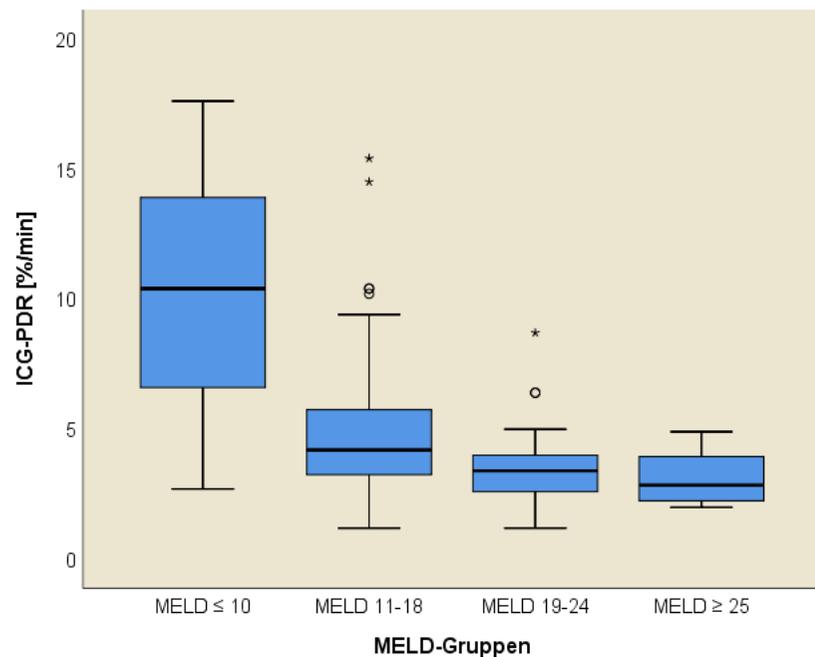


Abb. 14: Boxplotdarstellung der Indocyaningrün-Test-Resultate, eingeteilt nach MELD-Gruppen: MELD \leq 10: n=21; MELD 11-18 n=79 (4 Werte fehlend); MELD 19-24: n=28 (2 Werte fehlend); MELD \geq 25 n=8; dargestellt sind Median (dick hervorgehobener Mittelstrich), 1. und 3.Quartil (dünner Strich unter- bzw. oberhalb des Medians), Interquartilsabstand (blaue Box), 1,5-facher Interquartilsabstand (Whiskers) sowie Ausreißer (\circ = Ausreißer innerhalb des dreifachen Interquartilsabstandes, $*$ = Ausreißer außerhalb des dreifachen Interquartilsabstandes)

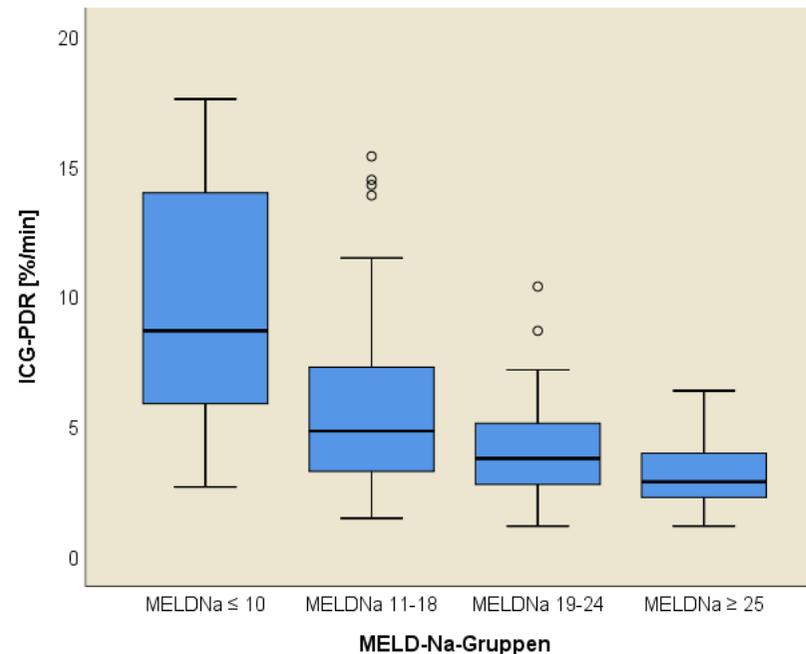


Abb. 15: Boxplotdarstellung der Indocyaningrün-Test-Resultate, eingeteilt nach MELD-Na-Gruppen: MELD-Na \leq 10: n=14; MELD-Na 11-18 n=54 (3 Werte fehlend); MELD-Na 19-24: 47 (1 Wert fehlend); MELD-Na \geq 25: 21 (2 Werte fehlend) ;dargestellt sind Median (dick hervorgehobener Mittelstrich), 1. und 3.Quartil (dünner Strich unter- bzw. oberhalb des Medians), Interquartilsabstand (blaue Box), 1,5-facher Interquartilsabstand (Whiskers) sowie Ausreißer (\circ = Ausreißer innerhalb des dreifachen Interquartilsabstandes, $*$ = Ausreißer außerhalb des dreifachen Interquartilsabstandes)

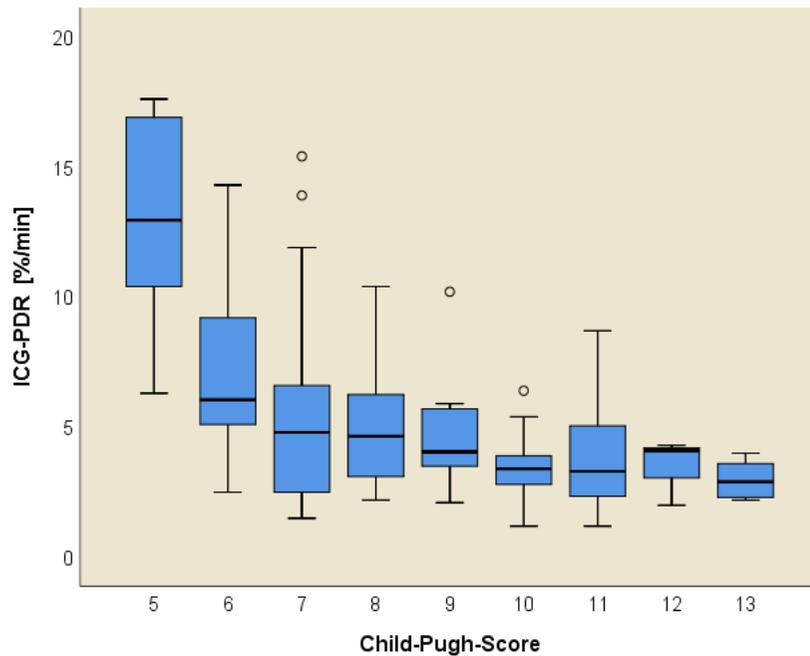


Abb. 16: Boxplotdarstellung der Indocyaningrün-Test-Resultate, eingeteilt nach CPS: CPS 5: n=10; CPS 6: n=18 (1 Wert fehlend); CPS 7: n=18; CPS 8: n=24 (2 Werte fehlend); CPS 9: n=18 (1 Wert fehlend); CPS 10: n=21 (1 Wert fehlend); CPS 11: n=19; CPS 12: n=3; CPS 13: n=6 (1 Wert fehlend); dargestellt sind Median (dick hervorgehobener Mittelstrich), 1. und 3.Quartil (dünner Strich unter- bzw. oberhalb des Medians), Interquartilsabstand (blaue Box), 1,5-facher Interquartilsabstand (Whiskers) sowie Ausreißer (○ = Ausreißer innerhalb des dreifachen Interquartilsabstandes, * = Ausreißer außerhalb des dreifachen Interquartilsabstandes)

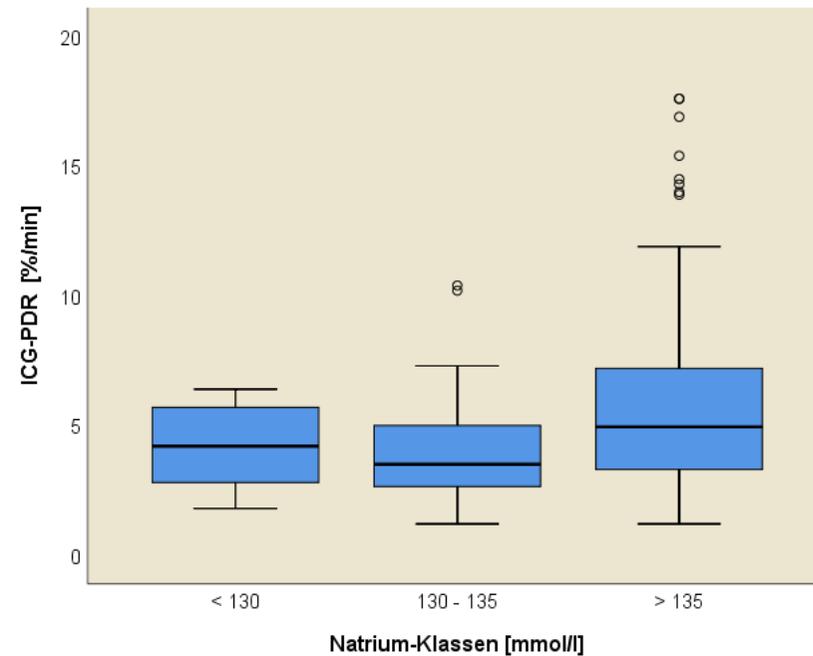


Abb. 17: Boxplotdarstellung der Indocyaningrün-Test-Resultate, eingeteilt nach Natrium-Klassen: Serumnatrium < 130 mmol/l: n=17; Serumnatrium 130 - 135 mmol/l: n=38 (3 Werte fehlend); Serumnatrium > 135 mmol/l: n=87 (3 Werte fehlend); dargestellt sind Median (dick hervorgehobener Mittelstrich), 1. und 3.Quartil (dünner Strich unter- bzw. oberhalb des Medians), Interquartilsabstand (blaue Box), 1,5-facher Interquartilsabstand (Whiskers) sowie Ausreißer (○ = Ausreißer innerhalb des dreifachen Interquartilsabstandes, * = Ausreißer außerhalb des dreifachen Interquartilsabstandes)

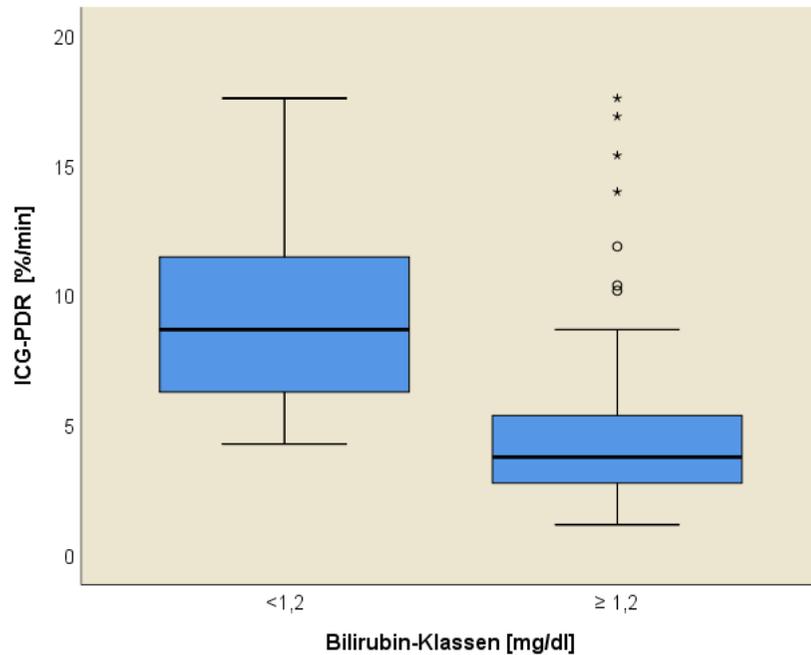


Abb. 18: Boxplotdarstellung der Indocyaningrün-Test-Resultate, eingeteilt nach Bilirubin-Klassen: Bilirubin < 1,2mg/dl: n=22; Bilirubin \geq 1,2mg/dl: n=114 (6 Werte fehlend); dargestellt sind Median (dick hervorgehobener Mittelstrich), 1. und 3.Quartil (dünner Strich unter- bzw. oberhalb des Medians), Interquartilsabstand (blaue Box), 1,5-facher Interquartilsabstand (Whiskers) sowie Ausreißer (\circ = Ausreißer innerhalb des dreifachen Interquartilsabstandes, $*$ = Ausreißer außerhalb des dreifachen Interquartilsabstandes)

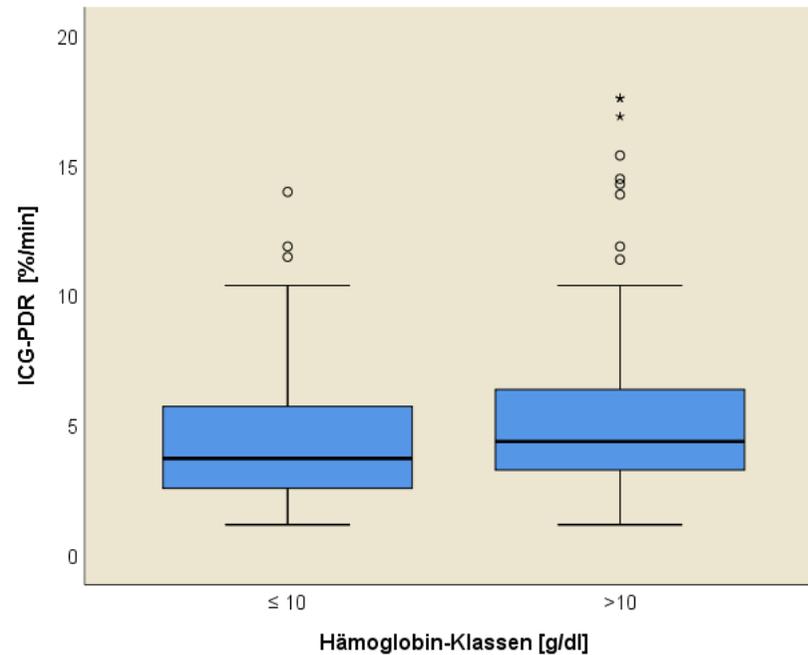


Abb. 19: Boxplotdarstellung der Indocyaningrün-Test-Resultate, eingeteilt nach Hämoglobin-Klassen: (Hämoglobin \leq 10g/dl: n=44 (2 Werte fehlend); Hämoglobin > 10g/dl: n=96 (4 Werte fehlend); dargestellt sind Median (dick hervorgehobener Mittelstrich), 1. und 3.Quartil (dünner Strich unter- bzw. oberhalb des Medians), Interquartilsabstand (blaue Box), 1,5-facher Interquartilsabstand (Whiskers) sowie Ausreißer (\circ = Ausreißer innerhalb des dreifachen Interquartilsabstandes, $*$ = Ausreißer außerhalb des dreifachen Interquartilsabstandes)

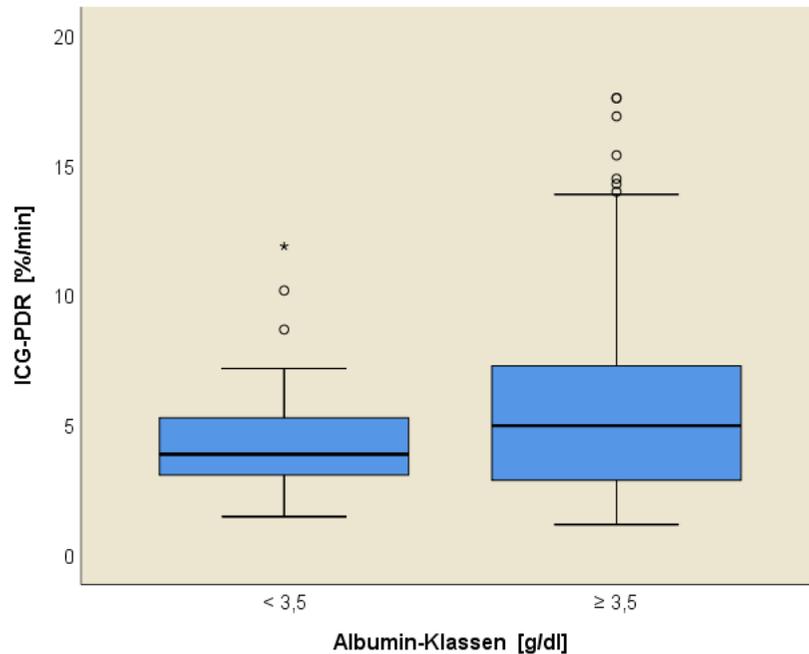


Abb. 20: Boxplotdarstellung der Indocyaningrün-Test-Resultate, eingeteilt nach Albumin-Klassen: Serumalbumin < 3,5 g/dl: n=59 (4 Werte fehlend); Serumalbumin ≥ 3,5 g/dl: n=77 (2 Werte fehlend); dargestellt sind Median (dick hervorgehobener Mittelstrich), 1. und 3.Quartil (dünner Strich unter- bzw. oberhalb des Medians), Interquartilsabstand (blaue Box), 1,5-facher Interquartilsabstand (Whiskers) sowie Ausreißer (○ = Ausreißer innerhalb des dreifachen Interquartilsabstandes, * = Ausreißer außerhalb des dreifachen Interquartilsabstandes)

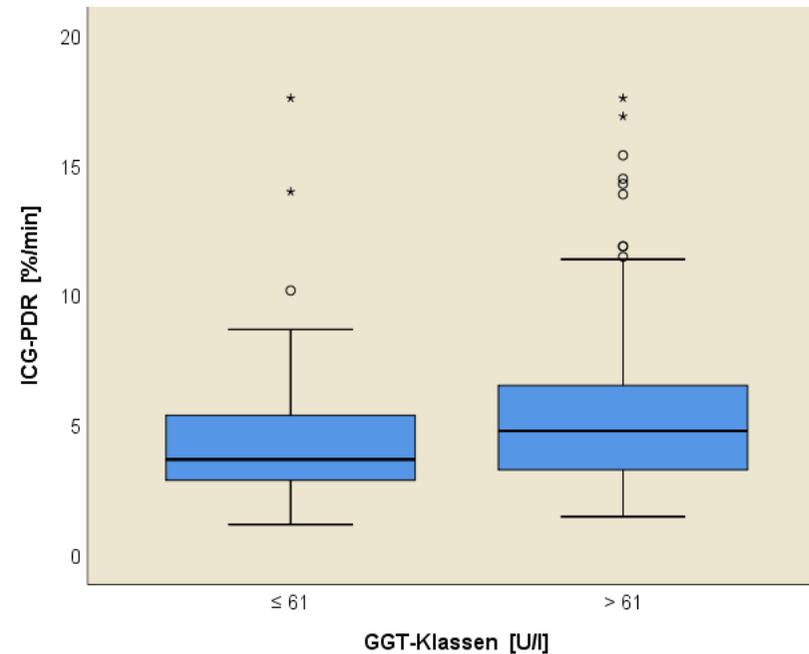


Abb. 21: Boxplotdarstellung der Indocyaningrün-Test-Resultate, eingeteilt nach GGT-Klassen: GGT ≤ 61 U/l: n=57 (1 Wert fehlend); GGT > 61 U/l: n=79 (5 Werte fehlend); dargestellt sind Median (dick hervorgehobener Mittelstrich), 1. und 3.Quartil (dünner Strich unter- bzw. oberhalb des Medians), Interquartilsabstand (blaue Box), 1,5-facher Interquartilsabstand (Whiskers) sowie Ausreißer (○ = Ausreißer innerhalb des dreifachen Interquartilsabstandes, * = Ausreißer außerhalb des dreifachen Interquartilsabstandes)

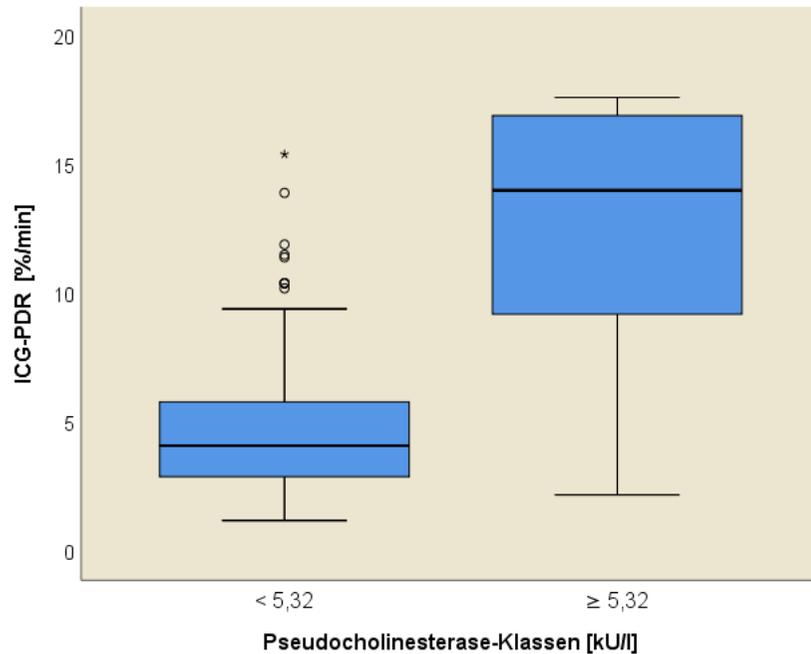


Abb. 22: Boxplotdarstellung der Indocyaningrün-Test-Resultate, eingeteilt nach PCHE-Klassen: PCHE < 5,32 kU/l: n=125 (6 Werte fehlend); PCHE ≥ 5,32 kU/l: n=9; (2 Werte fehlend); dargestellt sind Median (dick hervorgehobener Mittelstrich), 1. und 3.Quartil (dünnere Strich unter- bzw. oberhalb des Medians), Interquartilsabstand (blaue Box), 1,5-facher Interquartilsabstand (Whiskers) sowie Ausreißer (○ = Ausreißer innerhalb des dreifachen Interquartilsabstandes, * = Ausreißer außerhalb des dreifachen Interquartilsabstandes)

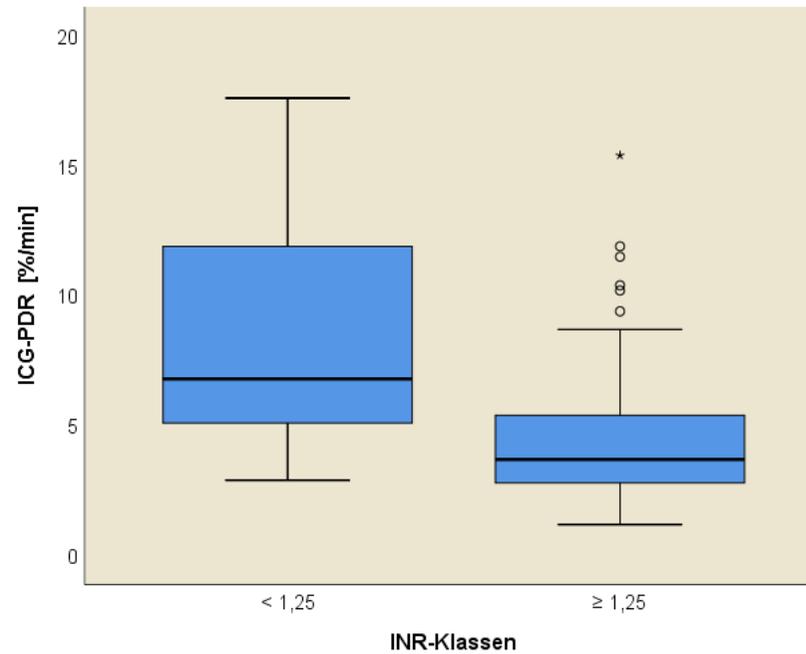


Abb. 23: Boxplotdarstellung der Indocyaningrün-Test-Resultate, eingeteilt nach INR-Klassen: INR < 1,25: n=30 (1 Wert fehlend); INR ≥ 1,25 n= 106 (5 Werte fehlend); dargestellt sind Median (dick hervorgehobener Mittelstrich), 1. und 3.Quartil (dünnere Strich unter- bzw. oberhalb des Medians), Interquartilsabstand (blaue Box), 1,5-facher Interquartilsabstand (Whiskers) sowie Ausreißer (○ = Ausreißer innerhalb des dreifachen Interquartilsabstandes, * = Ausreißer außerhalb des dreifachen Interquartilsabstandes)

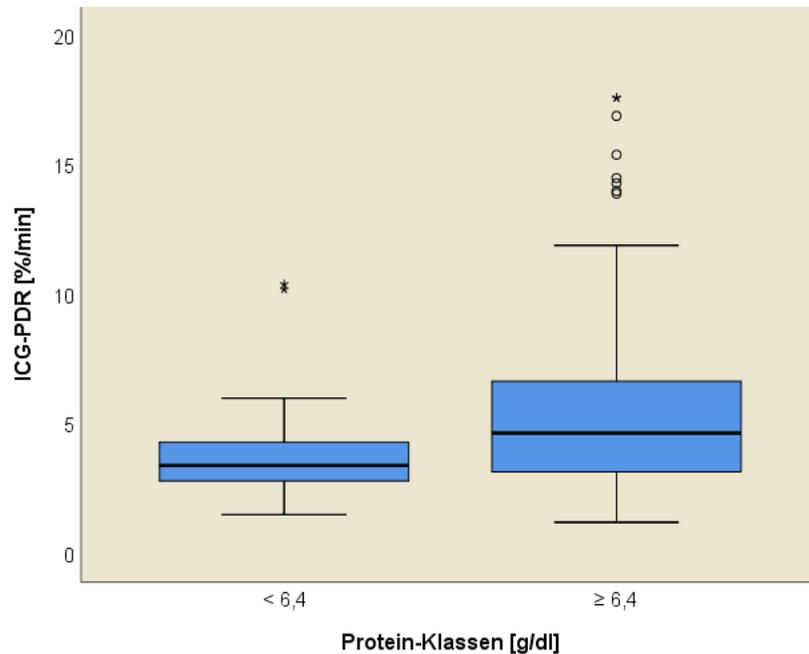


Abb. 24: Boxplotdarstellung der Indocyaningrün-Test-Resultate, eingeteilt nach Protein-Klassen: Serumprotein < 6,4 g/dl: n=36 (3 Werte fehlend); Serumprotein ≥ 6,4g/dl: n=103; 3 Werte fehlend); dargestellt sind Median (dick hervorgehobener Mittelstrich), 1. und 3.Quartil (dünner Strich unter- bzw. oberhalb des Medians), Interquartilsabstand (blaue Box), 1,5-facher Interquartilsabstand (Whiskers) sowie Ausreißer (○ = Ausreißer innerhalb des dreifachen Interquartilsabstandes, * = Ausreißer außerhalb des dreifachen Interquartilsabstandes)

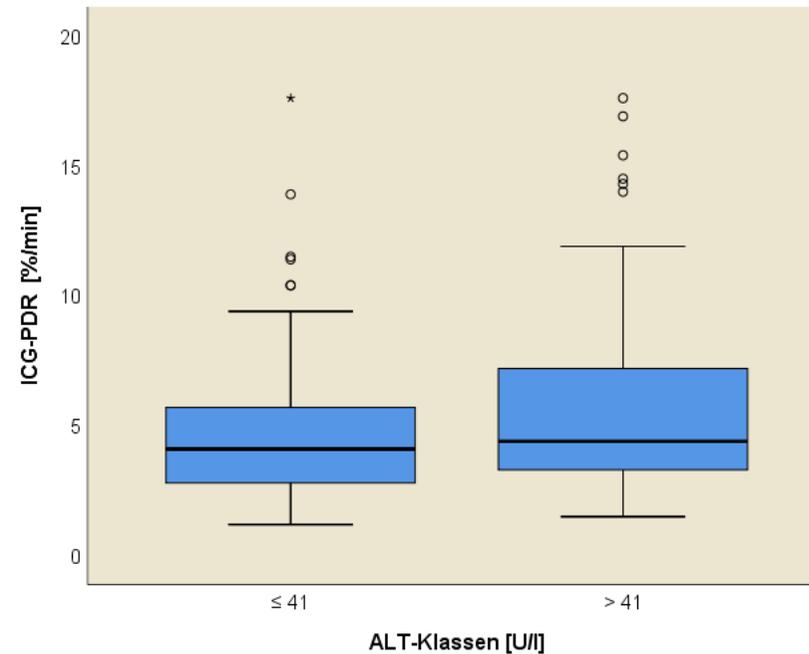


Abb. 25: Boxplotdarstellung der Indocyaningrün-Test-Resultate, eingeteilt nach ALT-Klassen: ALT ≤ 41 U/l: n=82 (3 Werte fehlend), ALT > 41 U/l: n=54 (3 Werte fehlend); dargestellt sind Median (dick hervorgehobener Mittelstrich), 1. und 3.Quartil (dünner Strich unter- bzw. oberhalb des Medians), Interquartilsabstand (blaue Box), 1,5-facher Interquartilsabstand (Whiskers) sowie Ausreißer (○ = Ausreißer innerhalb des dreifachen Interquartilsabstandes, * = Ausreißer außerhalb des dreifachen Interquartilsabstandes)

6.4. Zusammenhang zwischen spezifischen Leberfunktionsparameter und der Lebensqualität von Patienten auf der Transplantationswarteliste

Die Untersuchung der Lebensqualität mittels Chronic Liver Disease Questionnaire (deutsche Version) zeigte, dass die Gesamtlebensqualität aller Patienten einen Mittelwert von 5,0 Punkten ergab mit einer Standardabweichung von 1,1 Punkten. Die niedrigsten Mittelwerte ergaben sich in den Subscores Müdigkeit und Sorgen, die Höchsten konnten für abdominelle Symptome ermittelt werden (vgl. Tabelle 6).

Tabelle 6: Scorewerte für Gesamtlebensqualität und Subscores

	Mittelwert	Standardabweichung
CLDQ-D-Score gesamt	5,0	±1,1
CLDQ-D -Score abdominelle Symptome	5,5	±1,5
CLDQ-D-Score Müdigkeit	4,1	±1,8
CLDQ-D-Score systemische Symptome	5,3	±1,3
CLDQ-D-Score Aktivität	5,4	±1,5
CLDQ-D-Score Emotionale Funktionen	5,4	±1,2
CLDQ-D-Score Sorgen	4,6	±1,6

n=142; CLDQ-D, Chronic Liver Disease Questionnaire, deutsche Version

6.4.1. Epidemiologische, klinische Parameter und Lebensqualität

Tabelle 7: Wechselwirkungen zwischen epidemiologischen und klinischen Parametern mit Subscores des Chronic Liver Disease Questionnaire (deutsche Version)

Patienten (n=142)	Mittelwert ± Standardabweichung oder Anzahl in %	Gesamtlebens- qualität	Abdominelle Symptome	Müdigkeit	Systemische Symptome	Aktivität	Emotionale Funktionen	Sorgen
Geschlecht								
Frauen	43 (30)	4,8 ± 1,2	5,4 ± 1,6	3,9 ± 1,9	4,9 ± 1,5	5,2 ± 1,5	5,4 ± 1,2	4,4 ± 1,7
Männer	99 (70)	5,1 ± 1,1	5,6 ± 1,5	4,1 ± 1,8	5,5 ± 1,1	5,5 ± 1,5	5,4 ± 1,2	5,7 ± 1,5
Alter								
≤ 65	131 (92)	5,0 ± 1,1	5,5 ± 1,5	4,1 ± 1,8	5,3 ± 1,3	5,4 ± 1,5	5,3 ± 1,2	4,5 ± 1,6
> 65	11 (8)	5,1 ± 1,1	5,4 ± 2,0	3,8 ± 2,0	5,5 ± 0,9	4,9 ± 1,9	6,0 ± 0,9	5,0 ± 1,4
Ätiologie								
Ethyltoxisch	83 (58)	5,2 ± 1,2	5,7 ± 1,5	4,4 ± 1,8	5,5 ± 1,2	5,4 ± 1,6	5,5 ± 1,2	4,6 ± 1,6
Andere Ursachen	59 (42)	4,9 ± 1,1	5,4 ± 1,6	3,6 ± 1,8	5,1 ± 1,3	5,4 ± 1,4	5,2 ± 1,1	4,5 ± 1,6
Aszitesgrad								
mild	86 (61)	5,4 ± 1,0	6,2 ± 1,1	4,4 ± 1,9	5,6 ± 1,2	5,8 ± 1,2	5,6 ± 1,1	4,7 ± 1,5
modert	35 (25)	4,7 ± 1,0	4,8 ± 1,7	3,6 ± 1,6	5,1 ± 1,2	4,9 ± 1,7	5,3 ± 0,9	4,8 ± 1,4
schwer	21 (14)	4,1 ± 1,2	4,1 ± 1,4	3,4 ± 1,9	4,6 ± 1,5	4,4 ± 1,7	4,7 ± 1,5	3,5 ± 1,7
Ikterus								
nein	96 (68)	5,1 ± 1,0	5,5 ± 1,6	4,0 ± 1,7	5,4 ± 1,2	5,3 ± 1,5	5,5 ± 1,1	4,7 ± 1,5
ja	46 (32)	5,0 ± 1,3	5,5 ± 1,5	4,3 ± 2,1	5,2 ± 1,4	5,5 ± 1,6	5,2 ± 1,3	4,2 ± 1,7

**Vorangegangene
SBP**

nie	128 (90)	5,1 ± 1,1	5,6 ± 1,5	4,1 ± 1,8	5,4 ± 1,2	5,4 ± 1,5	5,4 ± 1,1	4,5 ± 1,6
≥ 1	14 (10)	4,9 ± 1,4	5,2 ± 1,8	4,0 ± 1,9	4,9 ± 1,5	5,3 ± 1,8	5,3 ± 1,5	4,7 ± 1,8

**Vorangegangene
Ösophagusvarizenblutung**

nie	100 (70)	5,1 ± 1,1	5,6 ± 1,6	4,1 ± 1,9	5,5 ± 1,2	5,5 ± 1,5	5,4 ± 1,2	4,6 ± 1,6
≥ 1	42 (30)	4,9 ± 1,1	5,4 ± 1,3	4,0 ± 1,7	5,0 ± 1,3	5,0 ± 1,6	5,3 ± 1,2	4,5 ± 1,5

CPS

A	29 (20)	5,5 ± 1,1	6,2 ± 1,3	5,1 ± 2,1	5,8 ± 1,1	5,6 ± 1,5	5,6 ± 1,1	4,6 ± 1,5
B	63 (44)	5,0 ± 1,1	5,6 ± 1,5	3,9 ± 1,5	5,0 ± 1,3	5,3 ± 1,6	5,3 ± 1,2	4,6 ± 1,7
C	50 (35)	5,0 ± 1,1	5,1 ± 1,6	3,7 ± 1,9	5,4 ± 1,3	5,4 ± 1,5	5,4 ± 1,1	4,4 ± 1,5

MELD 16 ± 5

≤ 10		5,2 ± 1,2	5,8 ± 1,6	4,6 ± 2,1	5,5 ± 1,2	5,4 ± 1,6	5,3 ± 1,2	4,4 ± 1,4
11 - 18		5,0 ± 1,2	5,6 ± 1,5	4,0 ± 1,8	5,2 ± 1,3	5,4 ± 1,5	5,3 ± 1,2	4,6 ± 1,7
19 - 24		5,1 ± 1,0	5,4 ± 1,7	3,9 ± 1,7	5,5 ± 1,1	5,4 ± 1,6	5,7 ± 1,1	4,8 ± 1,3
≥ 25		4,7 ± 0,9	5,1 ± 1,3	4,1 ± 1,9	5,4 ± 1,3	5,0 ± 1,5	5,0 ± 1,0	3,5 ± 2,1

MELDNa 19 ± 6

≤ 10		5,6 ± 1,1	6,3 ± 1,2	5,3 ± 2,1	6,0 ± 1,0	5,9 ± 1,5	5,5 ± 1,2	4,6 ± 1,5
11 - 18		5,1 ± 1,1	5,6 ± 1,5	4,2 ± 1,7	5,2 ± 1,3	5,5 ± 1,5	5,4 ± 1,2	4,6 ± 1,6
19 - 24		5,1 ± 1,1	5,5 ± 1,5	3,9 ± 1,7	5,4 ± 1,2	5,3 ± 1,5	5,5 ± 1,2	4,9 ± 1,4
≥ 25		4,6 ± 1,0	5,0 ± 1,5	3,3 ± 1,8	5,2 ± 1,3	5,1 ± 1,8	5,1 ± 1,1	3,8 ± 1,7

Serumprotein 6,8 ± 0,8

< 6,4 g/dl		4,8 ± 1,0	5,4 ± 1,6	3,6 ± 1,7	5,0 ± 1,2	5,0 ± 1,6	5,1 ± 1,1	4,4 ± 1,5
≥ 6,4 g/dl		5,2 ± 1,1	5,6 ± 1,5	4,3 ± 1,9	5,5 ± 1,2	5,6 ± 1,4	5,5 ± 1,2	4,7 ± 1,6

PCHE 2,7 ± 1,4

< 5,32 kU/l		5,0 ± 1,1	5,4 ± 1,5	4,0 ± 1,8	5,2 ± 1,3	5,3 ± 1,6	5,4 ± 1,2	4,5 ± 1,6
≥ 5,32 kU/l		5,9 ± 0,7	6,7 ± 0,6	6,0 ± 1,3	6,2 ± 0,6	6,4 ± 0,8	5,6 ± 1,0	4,4 ± 1,2

Albumin 3,1 ± 0,6

< 3,5 g/dl		4,8 ± 1,1	5,2 ± 1,6	3,6 ± 1,7	5,1 ± 1,2	5,2 ± 1,5	5,3 ± 1,1	4,4 ± 1,6
≥ 3,5 g/dl		5,2 ± 1,2	5,8 ± 1,4	4,5 ± 1,9	5,5 ± 1,3	5,5 ± 1,5	5,4 ± 1,2	4,7 ± 1,6
INR	1,5 ± 0,4							
< 1,25		5,3 ± 1,1	5,8 ± 1,5	4,6 ± 1,9	5,7 ± 1,2	5,6 ± 1,3	5,5 ± 1,2	4,5 ± 1,5
≥ 1,25		5,0 ± 1,1	5,5 ± 1,6	3,9 ± 1,8	5,2 ± 1,3	5,3 ± 1,3	5,3 ± 1,2	4,6 ± 1,6
Bilirubin	3,8 ± 3,6							
< 1,2 mg/dl		5,0 ± 1,1	5,5 ± 1,5	4,1 ± 1,9	5,4 ± 1,2	5,2 ± 1,3	5,3 ± 1,2	4,2 ± 1,5
≥ 1,2 mg/dl		5,1 ± 1,1	5,5 ± 1,5	4,1 ± 1,8	5,3 ± 1,3	5,4 ± 1,6	5,4 ± 1,2	4,6 ± 1,6
AP	146 ± 89							
< 105 U/l		5,1 ± 1,2	5,7 ± 1,5	4,2 ± 1,9	5,4 ± 1,3	5,4 ± 1,4	5,4 ± 1,3	4,7 ± 1,6
≥ 105 U/l		5,0 ± 1,1	5,5 ± 1,5	4,0 ± 1,8	5,3 ± 1,3	5,4 ± 1,6	5,4 ± 1,1	4,5 ± 1,6
Natrium	135 ± 5							
< 130 mmol/l		4,5 ± 0,9	5,1 ± 1,4	2,8 ± 1,5	4,7 ± 1,3	5,1 ± 1,6	4,8 ± 1,1	4,2 ± 1,5
130-135 mmol/l		4,8 ± 1,2	5,1 ± 1,7	3,8 ± 1,7	5,1 ± 1,3	5,0 ± 1,6	5,3 ± 1,2	4,4 ± 1,7
> 135mmol/l		5,3 ± 1,1	5,8 ± 1,4	4,5 ± 1,8	5,5 ± 1,2	5,6 ± 1,4	5,5 ± 1,1	4,7 ± 1,5
Thrombozyten	107 ± 66							
< 150 /nl		5,0 ± 1,1	5,6 ± 1,5	4,0 ± 1,8	5,3 ± 1,3	5,4 ± 1,5	5,4 ± 1,2	4,6 ± 1,6
≥ 150 /nl		5,0 ± 1,2	5,2 ± 1,7	4,4 ± 2,1	5,5 ± 1,1	5,4 ± 1,6	5,2 ± 1,1	4,5 ± 1,7
Hämoglobin	11,2 ± 2,2							
≤ 10 g/dl		4,7 ± 1,1	5,3 ± 1,5	3,9 ± 1,9	5,0 ± 1,3	4,7 ± 1,7	5,0 ± 1,2	4,5 ± 1,7
> 10 g/dl		5,2 ± 1,1	5,7 ± 1,5	4,2 ± 1,8	5,5 ± 1,2	5,7 ± 1,3	5,5 ± 1,1	4,6 ± 1,5
AST	74 ± 52							
≤ 50 U/l		5,1 ± 1,3	5,6 ± 1,5	4,5 ± 1,9	5,4 ± 1,3	5,2 ± 1,7	5,2 ± 1,4	4,4 ± 1,7
> 50 U/l		5,0 ± 1,0	5,5 ± 1,5	3,8 ± 1,8	5,3 ± 1,3	5,5 ± 1,5	5,5 ± 1,0	4,7 ± 1,5
ALT	48 ± 36							
≤ 41 U/l		5,1 ± 1,1	5,5 ± 1,5	4,2 ± 1,9	5,4 ± 1,2	5,3 ± 1,5	5,3 ± 1,3	4,6 ± 1,5
> 41 U/l		5,0 ± 1,1	5,5 ± 1,6	3,9 ± 1,8	5,2 ± 1,4	5,4 ± 1,6	5,4 ± 1,1	4,5 ± 1,7
GGT	120 ± 137							
≤ 61 U/l		4,9 ± 1,0	5,3 ± 1,6	3,8 ± 1,7	5,1 ± 1,2	5,5 ± 1,2	5,3 ± 1,1	4,6 ± 1,5
> 61 U/l		5,1 ± 1,2	5,7 ± 1,5	4,3 ± 1,9	5,5 ± 1,3	5,3 ± 1,7	5,4 ± 1,2	4,5 ± 1,6

Kreatinin	0,96 ± 0,43							
<0,9 mg/dl		5,2 ± 1,0	5,8 ± 1,5	4,2 ± 1,8	5,3 ± 1,3	5,8 ± 1,2	5,4 ± 1,1	4,6 ± 1,5
≥0,9 mg/dl		4,9 ± 1,2	5,3 ± 1,6	3,9 ± 1,8	5,3 ± 1,2	5,0 ± 1,8	5,3 ± 1,3	4,5 ± 1,7
LiMax	102 ± 75							
< 240 µg/kg/h		5,0 ± 1,1	5,5 ± 1,5	4,0 ± 1,8	5,3 ± 1,3	5,4 ± 1,5	5,4 ± 1,2	4,6 ± 1,6
≥ 240 µg/kg/h		5,2 ± 1,5	5,7 ± 1,7	5,1 ± 2,3	5,5 ± 1,5	5,5 ± 1,8	5,3 ± 1,6	4,2 ± 1,9
ICG	5,3 ± 3,4							
< 10 %/min		5,0 ± 1,1	5,5 ± 1,5	3,9 ± 1,8	5,2 ± 1,3	5,3 ± 1,5	5,3 ± 1,2	4,5 ± 1,6
≥ 10 %/min		5,5 ± 1,2	5,7 ± 1,8	5,3 ± 1,6	5,8 ± 1,3	5,7 ± 1,5	5,4 ± 1,3	4,9 ± 1,5

univariate Analyse, n=142; MELD, Model of End-Stage Liver Disease Score; MELDNa, Model of End-Stage Liver Disease- Natrium-Score; CPS, Child-Pugh-Score; SBP Spontan Bakterielle Peritonitis; AST, Aspartataminotransferase; ALT Alaninamino-transferase; AP, Alkalische Phosphatase; GGT Gammaglutamyltransferase; PCHE, Pseudocholinesterase; ICG Indocyaningrün-Test

6.4.2. Lebensqualität und Geschlecht, Alter und Ätiologie

Die Unterteilung der Studienkohorte konnte keine Gruppenunterschiede zwischen Männern und Frauen in Bezug auf den Chronic Liver Disease Questionnaire Score (deutsche Version) zeigen (CLDQ-D-Score: Männer (n=99) $5,1 \pm 1,1$; Frauen (n=43) $4,8 \pm 1,2$; $p = 0,233$; s. Abb. 26). Die Krankheitsschwere unterschied sich nicht (CPS Männer (n=99) $8,3$; CPS Frauen (n=43) $9,1$; $p=0,681$). Bei Untersuchung der Subgruppen wurde ein signifikanter Unterschied für die Kategorie systemische Symptome nachgewiesen, der vermuten lässt, dass Frauen von systemischen körperlichen Symptomen stärker beeinträchtigt zu sein scheinen als Männer. (CLDQ-Score systemische Symptome: Männer $5,5 \pm 1,1$; Frauen $4,9 \pm 1,5$; $p = 0,032$).

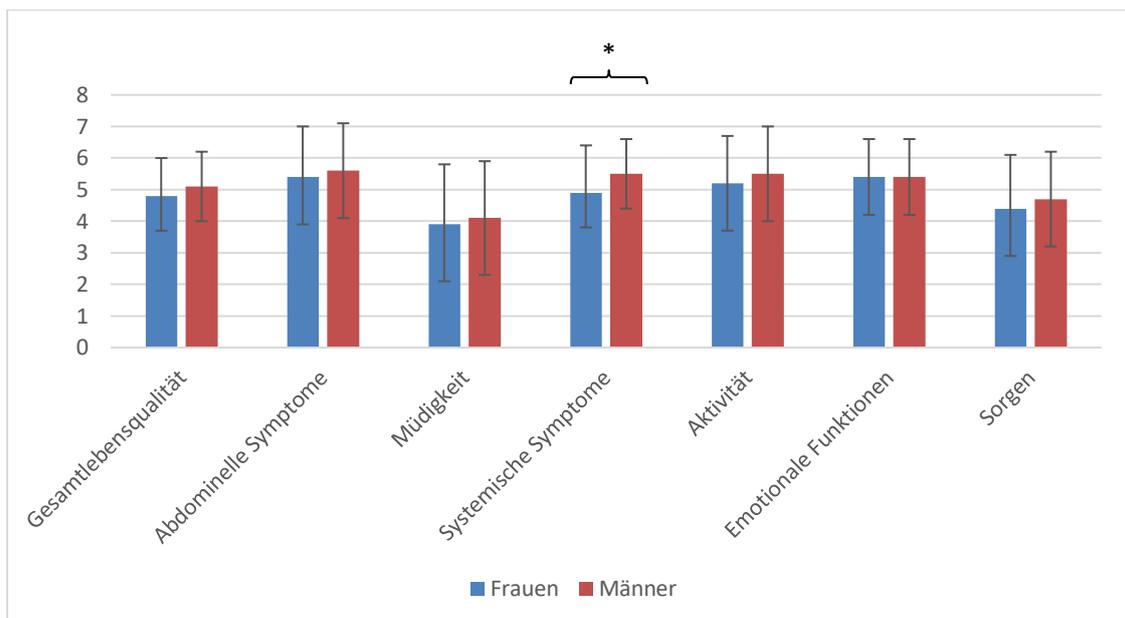


Abb. 26: Gesundheitsbezogene Lebensqualität unterteilt nach Geschlecht, gemessen am Chronic Liver Disease Questionnaire (deutsche Version); Männern (n=99) und Frauen (n=43), signifikante Unterschiede sind markiert * ($p < 0,05$)

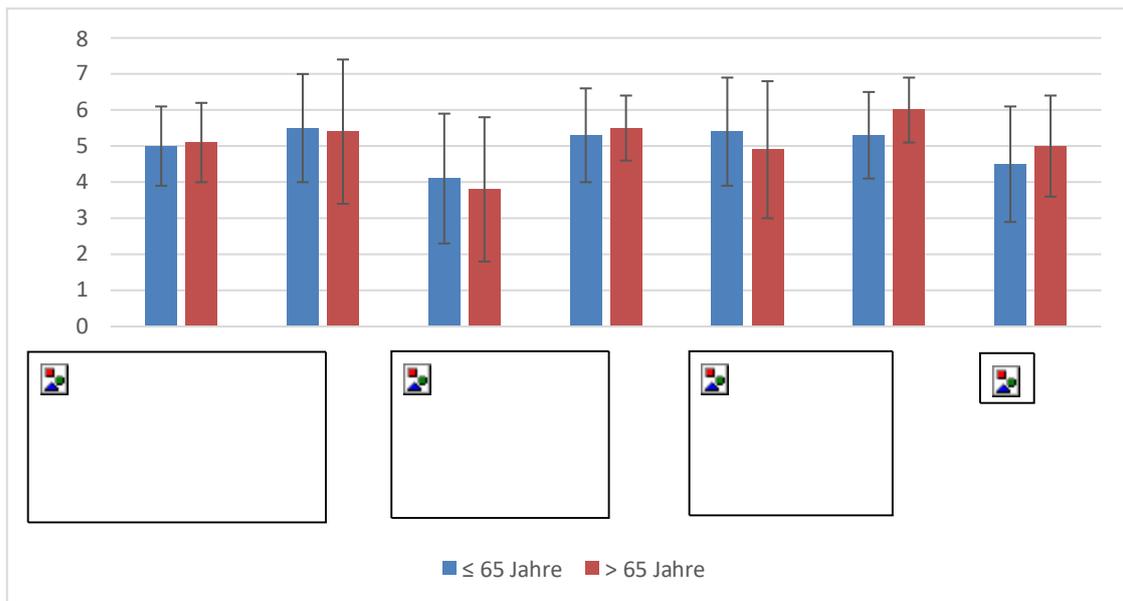


Abb. 27: Gesundheitsbezogene Lebensqualität eingeteilt in Altersklassen, gemessen am Chronic Liver Disease Questionnaire (deutsche Version), Patienten jünger (n=131) beziehungsweise älter (n=11) als 65 Jahre

Die Untersuchung des Alters ergab keine Gruppenunterschiede für die Gruppe der unter 65-jährigen Patienten im Gegensatz zu denen, die über 65 Jahre alt waren (CLDQ-Score für Patienten unter 65 Jahre $5,0 \pm 1,1$; für Patienten über 65 Jahre $5,1 \pm 1,1$; $p = 0,81$; s. Abb. 27).

Bei ätiologischen Gruppenunterschieden konnte festgestellt werden, dass es keinen Unterschied zwischen Patienten zu geben schien, die aufgrund einer alkoholischen Leberzirrhose zur Lebertransplantation evaluiert wurden (n=83) und Patienten, deren Leberzirrhose viral, kryptogen, autoimmun oder durch eine nicht- alkoholische Steatohepatitis verursacht war (n=59) (CLDQ-D-Score: alkoholisch verursachte Zirrhose: $5,2 \pm 1,2$; nicht alkoholisch verursachte Zirrhose $4,9 \pm 1,1$; $p = 0,073$; s. Abb. 28). Allein für den Subscore Müdigkeit konnte ein signifikanter Gruppenunterschied gezeigt werden, wobei Patienten, die an einer ethyltoxisch bedingten Leberzirrhose erkrankt waren, angaben weniger stark unter Müdigkeit zu leiden als die Vergleichsgruppe (CLDQ-Score Müdigkeit: alkoholisch verursachte Zirrhose $4,4 \pm 1,8$; nicht-alkoholisch verursachte Zirrhose $3,6 \pm 1,8$; $p = 0,013$).

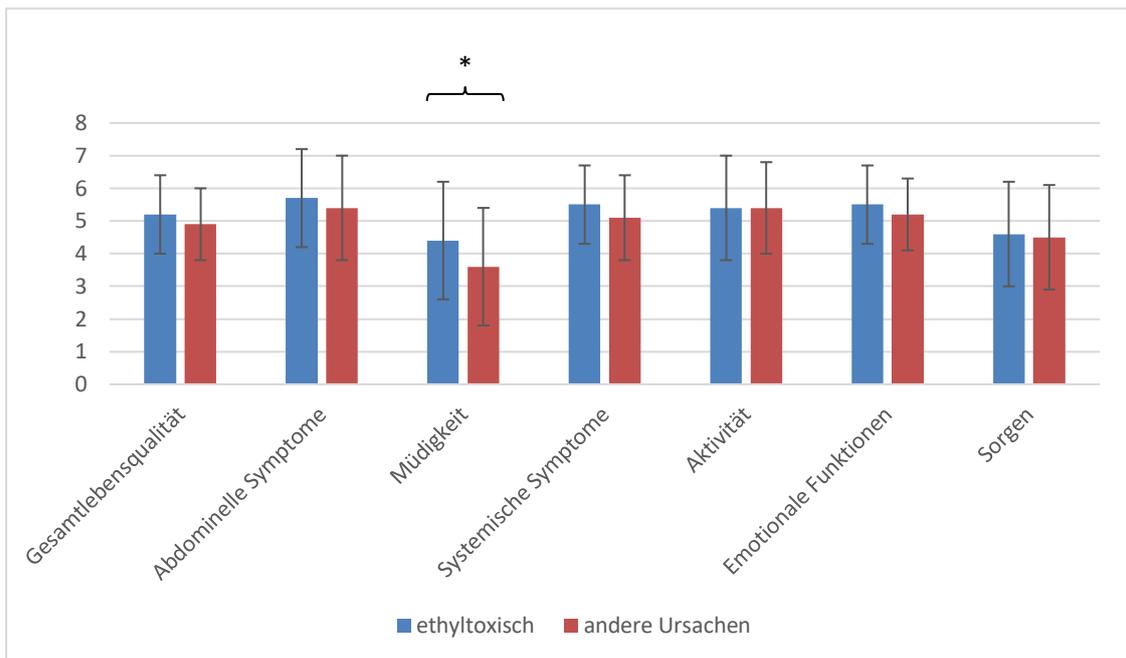


Abb. 28: Gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten mit ethyltoxischer Leberzirrhose (n=83) im Vergleich zu allen anderen in dieser Studie untersuchten Ursachen (n=59), gemessen am Chronic Liver Disease Questionnaire (deutsche Version); signifikante Unterschiede sind markiert * ($p < 0,05$)

Vergleicht man alle ätiologischen Gruppen untereinander, ergeben sich auch bei dieser Untersuchung keine signifikanten Gruppenunterschiede (CLDQ-D-Score: autoimmun vs. ethyltoxisch $p = 0,245$; autoimmun vs. viral $p = 0,676$; autoimmun vs. NASH $p = 0,882$; autoimmun vs. kryptogen $p = 1,0$; viral vs. ethyltoxisch $p = 0,227$; viral vs. NASH $p = 0,773$; viral vs. kryptogen $p = 0,603$; NASH vs. Ethyltoxisch $p = 0,287$; NASH vs. Kryptogen $p = 1,0$; kryptogen vs. ethyltoxisch $p = 0,358$; s. Abb. 29). Beim Vergleich von Patienten mit ethyltoxischer (n=83) und kryptogener (n=7) Genese waren Patienten mit kryptogen bedingter Leberzirrhose signifikant häufiger von dem Symptom Müdigkeit betroffen.

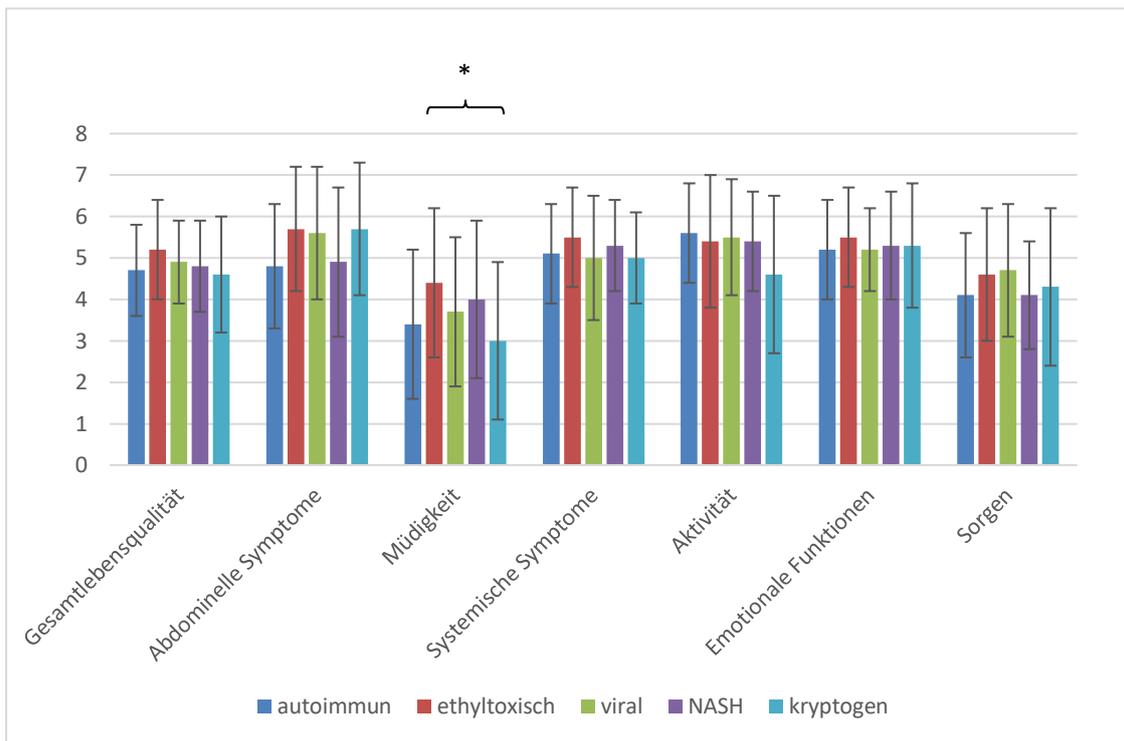


Abb. 29: Gesundheitsbezogene Lebensqualität unterteilt nach ätiologischen Ursachen (autoimmun, n=9; ethyltoxisch, n=83; viral, n=32; NASH, n=11; kryptogen, n=7), gemessen am Chronic Liver Disease Questionnaire (deutsche Version), signifikante Unterschiede sind markiert *(p<0,05)

6.4.3. Lebensqualität und klinische Komplikationen

Aszites als mögliche Komplikation einer Leberzirrhose scheint einen entscheidenden Einfluss auf die Lebensqualität chronisch leberkranker Patienten zu haben. So konnte gezeigt werden, dass insbesondere zur Transplantation evaluierte Patienten mit moderatem oder hohem Aszitesgrad, eine verminderte Lebensqualität aufwiesen. Sie erfuhren gleichermaßen Einschränkungen in physischen wie auch psychischen Bereichen der abgefragten Parameter, vor allem in Bezug auf die Subscores Gesamtlebensqualität, abdominelle Symptome, Aktivität und Sorgen (vgl. Tabelle 8). Man konnte feststellen, umso höher der Aszitesgrad, desto niedriger der Score des Chronic Liver Disease Questionnaire (deutsche Version), (CLDQ-D-Score: geringer Aszitesgrad: $5,4 \pm 1,0$; moderater Aszitesgrad: $4,7 \pm 1,0$; schwerer Aszitesgrad: $4,1 \pm 1,2$, s. Abb. 30).

Tabelle 8: p-Werte für Gruppenunterschiede zwischen Aszitesgruppen gemessen an der Gesamtlebensqualität und Subscores

	Unterschied zwischen Aszitesgruppen		
	mild vs. moderat	moderat vs. schwer	mild vs. schwer
Gesamtlebensqualität	0,002	0,047	<0,001
Abdominelle Symptome	<0,001	0,096	<0,001
Müdigkeit	0,019	0,641	0,025
Systemische Symptome	0,033	0,271	0,011
Aktivität	0,007	0,265	<0,001
Emotionale Funktionen	0,110	0,181	0,024
Sorgen	0,888	0,006	0,004

signifikante Unterschiede sind dicker markiert

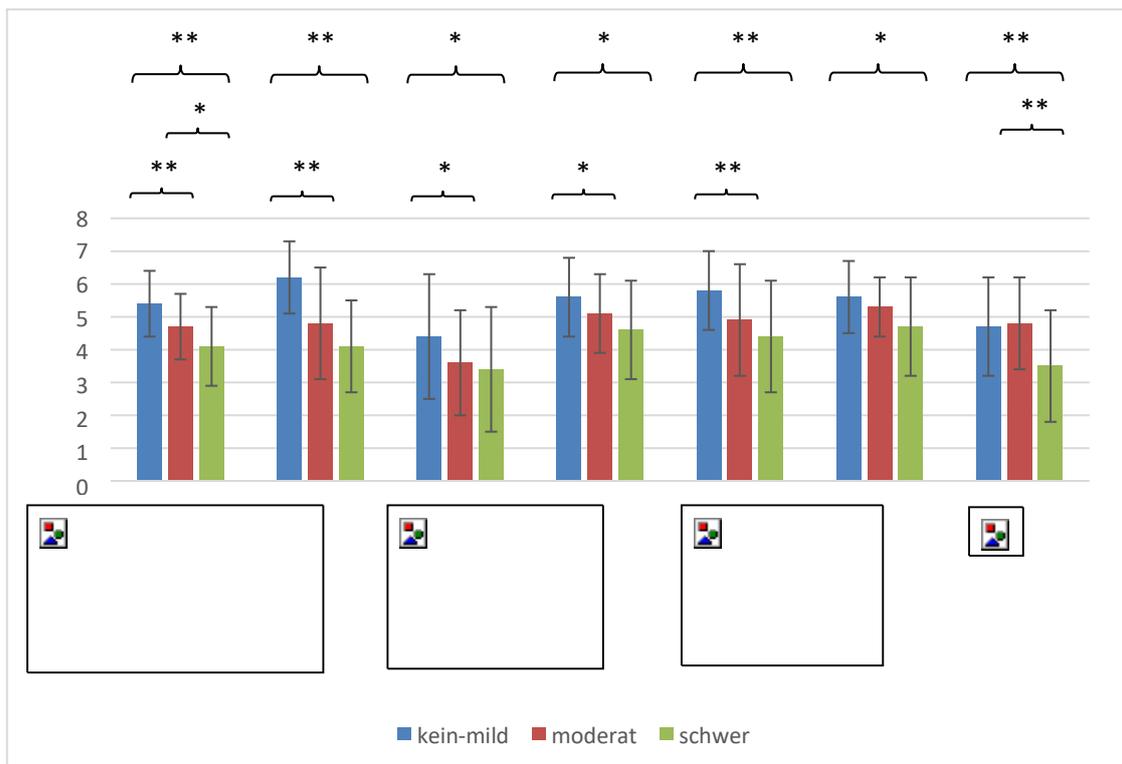


Abb. 5: Gesundheitsbezogene Lebensqualität unterteilt nach Aszitesklassen: keine bis mild (n=86), moderat (n=35), schwer (n=21) gemessen am Chronic Liver Disease Questionnaire (deutsche Version), signifikante Unterschiede sind markiert * (p<0,05), ** (p<0,01)

Das Vorhandensein eines Ikterus als klinische Manifestationen einer hepatischen Dekompensation hat keine stärker verminderte Lebensqualität, im Vergleich zur Gruppe nicht ikterischer Patienten, gezeigt. (CLDQ-D-Score: Patienten ohne Ikterus $5,1 \pm 1,0$, Patienten mit Ikterus $5,0 \pm 1,3$; $p = 0,87$; s. Abb. 31).

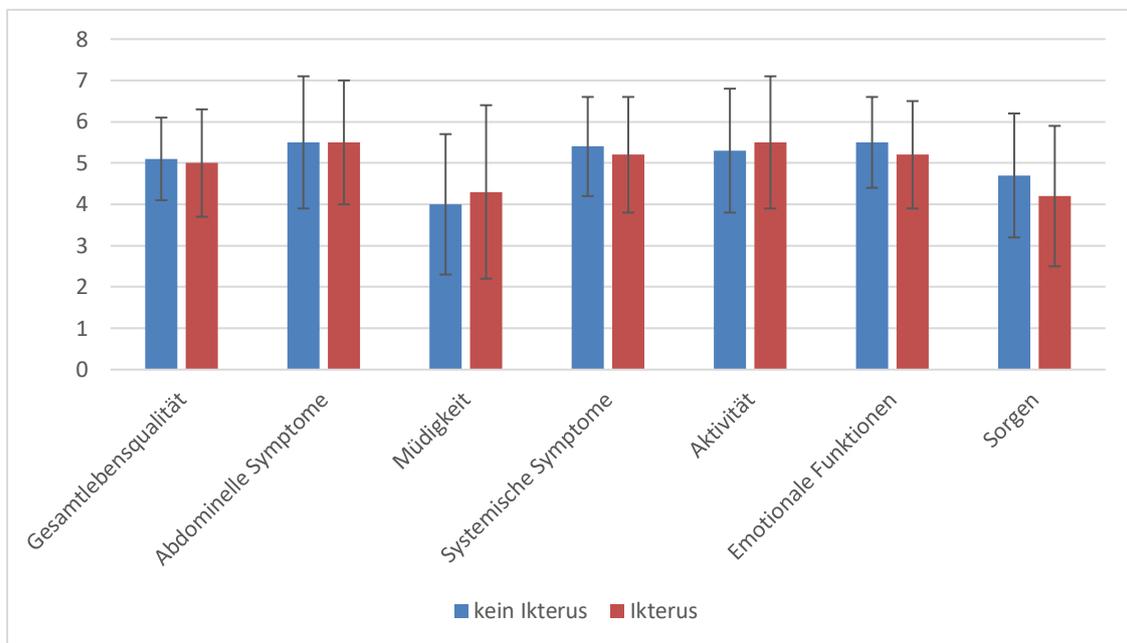


Abb. 31: Gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten ohne (n=96) beziehungsweise mit (n=46) Ikterus, gemessen am Chronic Liver Disease Questionnaire (deutsche Version)

Auch der Unterschied zwischen der berichteten globalen Lebensqualität von Patienten mit bereits stattgehabten Komplikationen, wie vorangegangener Spontanperitonitis und ösophagealen Varizenblutungen, gegenüber denen ohne stattgehabten Komplikationen, ist nicht signifikant (CLDQ-D-Score: Patienten mit Varizenblutungen $4,9 \pm 1,1$; Patienten ohne Varizenblutungen $5,1 \pm 1,1$; $p = 0,219$, s. Abb. 32; CLDQ-D-Score: Patienten mit Spontanperitonitis $4,9 \pm 1,4$; Patienten ohne Spontanperitonitis $5,1 \pm 1,1$; $p = 0,779$; s. Abb. 33). Einen signifikanten Unterschied gab es im Subscore Systemische Symptome bei Patienten, die bereits eine Varizenblutung des Ösophagus erlitten hatten. Sie zeigten eine signifikant niedrigere Lebensqualität als die Vergleichsgruppe (CLDQ-D-Score systemische Symptome Patienten mit Varizenblutung $4,9 \pm 1,3$; Patienten ohne Varizenblutung $5,5 \pm 1,2$; $p = 0,018$).

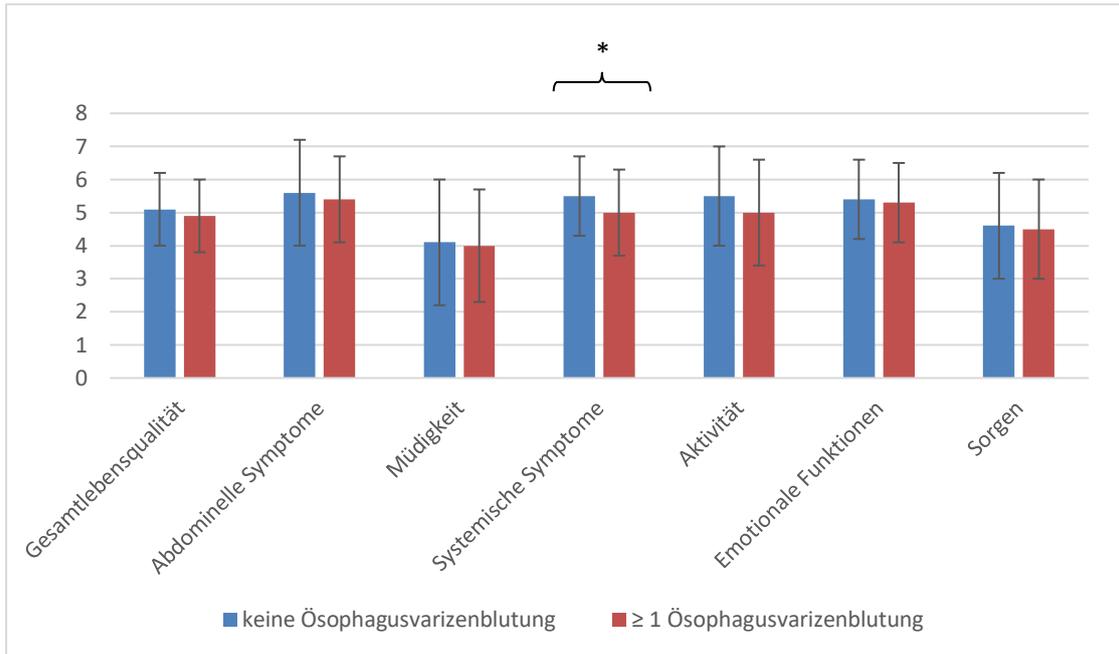


Abb. 32: Gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten ohne (n=100) beziehungsweise mit (n=42) stattgehabter Ösophagusvarizenblutung, gemessen am Chronic Liver Disease Questionnaire (deutsche Version), signifikante Unterschiede sind markiert * ($p < 0,05$)

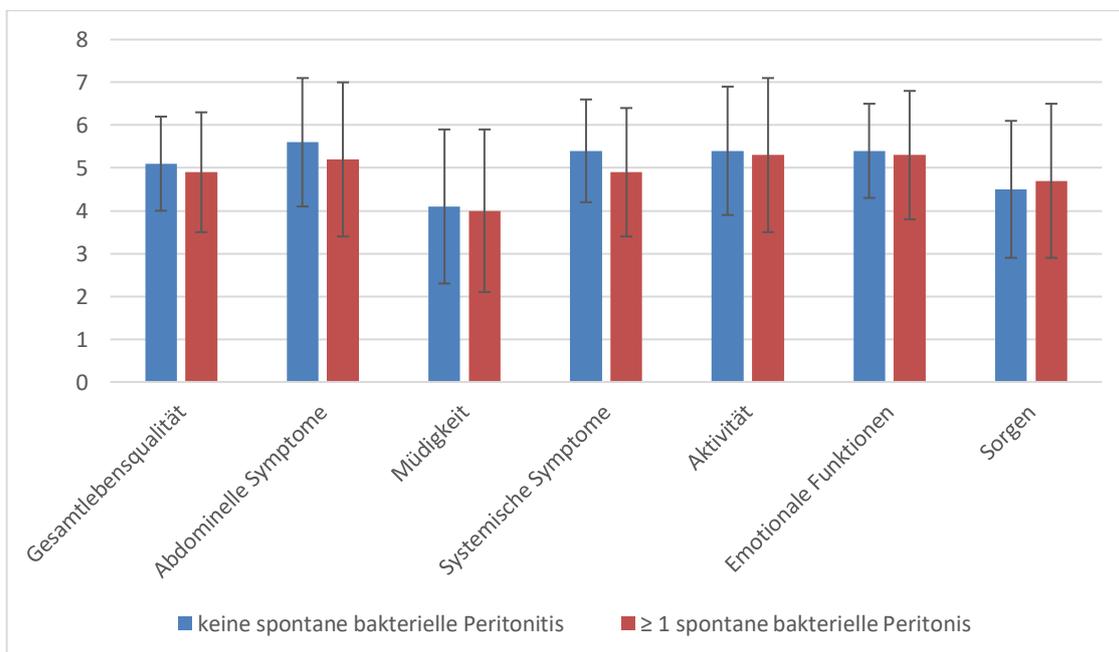


Abb. 33: Gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten ohne (n=128) beziehungsweise mit (n=14) stattgehabter spontaner bakterieller Peritonitis, gemessen am Chronic Liver Disease Questionnaire (deutsche Version)

6.4.4. Lebensqualität und klinische Scores

Zu den am häufigsten verwendeten klinischen Scores zur Einschätzung des Schweregrades einer Leberzirrhose zählen Child-Pugh-Score und MELD-Score.

Bei Untersuchung des Child-Pugh-Scores konnte festgestellt werden, dass Patienten mit einem höheren Score zunehmend in ihrer Lebensqualität eingeschränkt zu sein scheinen (Child-Pugh-Klasse A: $5,49 \pm 1,09$; Child-Pugh-Klasse B: $4,94 \pm 1,14$; Child-Pugh-Klasse C: $4,90 \pm 1,01$). Vergleicht man die Gruppen untereinander, so ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen Child-Pugh-Klasse A und B ($p = 0,024$) und Child-Pugh-Klasse A und C ($p = 0,018$). Der Unterschied zwischen Child-Pugh-Klasse B und C ist nicht signifikant ($p = 0,757$) (s. Abb. 34).

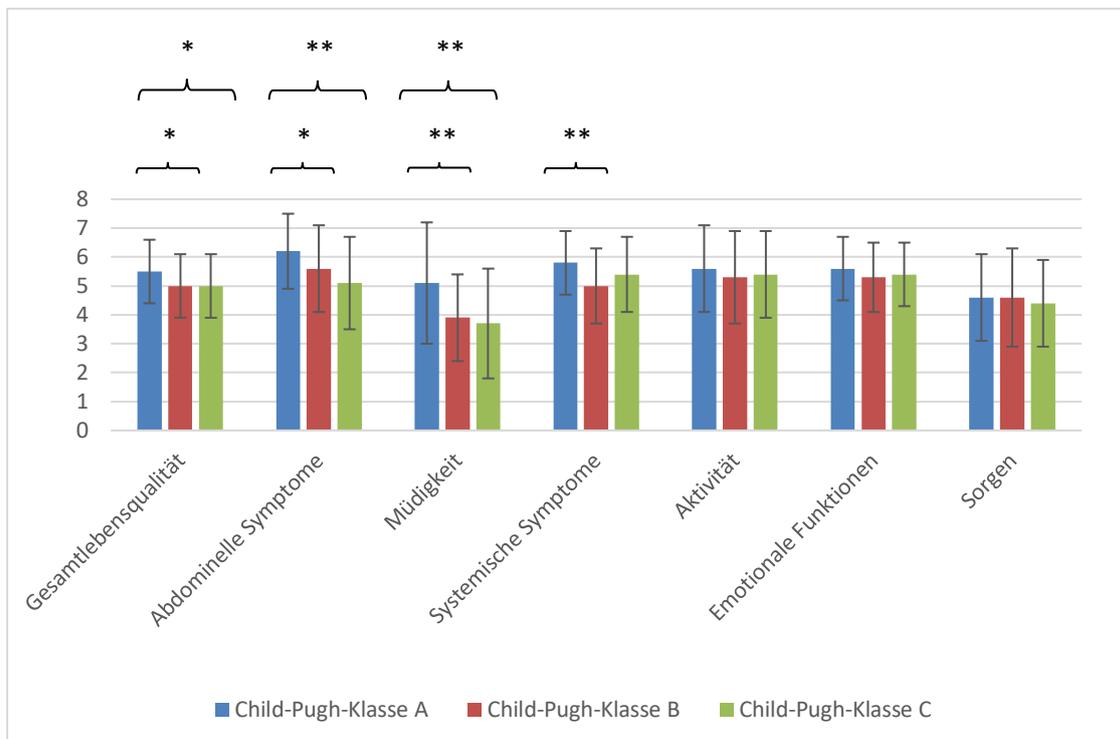


Abb. 34: Gesundheitsbezogene Lebensqualität eingeteilt in Child-Pugh-Klassen: Child-Pugh-Klasse A (n=29), Child-Pugh-Klasse B (n=63), Child-Pugh-Klasse C (n=50), gemessen am Chronic Liver Disease Questionnaire (deutsche Version), signifikante Unterschiede sind markiert * ($p < 0,05$), ** ($p < 0,01$)

Verglichen mit Patienten aus Child-Pugh-Klasse B und C zeigten Patienten in Child-Pugh-Klasse A vor allem höhere Werte in den Subscores Gesamtlebensqualität, Abdominelle Symptome, Müdigkeit und Systemische Symptome. In den restlichen Subscores konnten keine signifikanten Unterschiede ermittelt werden.

Bei Analyse des MELD- und des MELD-Natrium-Scores im Zusammenhang mit dem Chronic Liver Disease Questionnaire (deutsche Version) ergaben sich kaum signifikante Unterschiede (CLDQ-Score MELD ≤ 10 : $5,2 \pm 1,2$; CLDQ-Score MELD 11-18: $5 \pm 1,2$; CLDQ-Score MELD 19-24: $5,1 \pm 1$; MELD ≥ 25 : $4,7 \pm 0,9$, s. Abb. 35; CLDQ-MELDNa ≤ 10 : $5,6 \pm 1,1$; CLDQ-MELDNa 11-18: $5,1 \pm 1,1$; CLDQ-MELDNa 19-24: $5,1 \pm 1,1$; MELDNa > 25 : $4,6 \pm 1$; s. Abb. 36). Gezeigt werden konnte jedoch, dass unter Berücksichtigung des Natriumwertes bei Berechnung des MELD-Scores häufiger signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen MELD-Natrium-Score-Gruppen auftraten. Dies gilt vor allem für Patienten mit einem MELD-Natrium-Score kleiner gleich 10 ($n=14$), verglichen mit denen deren MELD- Natrium-Score höher als 25 ($n=23$) ausfiel. Die beschriebenen Unterschiede ergeben sich insbesondere für die CLDQ-Subscores Gesamtlebensqualität, Abdominelle Symptome und Müdigkeit, sodass Patienten mit niedrigeren MELD- Natrium-Scores weniger darunter zu leiden scheinen, als Patienten mit höheren Werten (vgl. Tabelle 9). Interessanterweise lassen sich diese Ergebnisse nicht für den MELD- Score ohne Berücksichtigung des Natriumwertes reproduzieren. Patienten scheinen hier unabhängig von der Höhe des MELD-Scores ähnlich stark unter den Symptomen ihrer Krankheit zu leiden.

Tabelle 9: p-Werte für Gruppenunterschiede zwischen MELD-Score- und MELD-Natrium - Gruppen gemessen an der Gesamtlebensqualität und Subscores

Unterschied zwischen MELD-Score und MELD-Na-Score-Gruppen

	≤10 vs. 11-18	≤10 vs. 19-24	≤10 vs. ≥25	11-18 vs. 19-24	11-18 vs. ≥25	19-24 vs. ≥25
Gesamtlebens- qualität	0,517 0,091	0,73 0,06	0,223 0,004	0,713 0,931	0,396 0,087	0,252 0,064
Abdominelle Symptome	0,302 0,033	0,387 0,041	0,237 0,006	0,882 0,814	0,223 0,049	0,512 0,135
Müdigkeit	0,181 0,028	0,145 0,012	0,379 0,004	0,745 0,366	0,844 0,052	0,591 0,197
Systemische Symptome	0,27 0,023	0,73 0,061	0,788 0,063	0,423 0,545	0,658 0,936	0,76 0,518
Aktivität	0,918 0,213	0,93 0,088	0,474 0,112	0,782 0,567	0,444 0,377	0,416 0,838
Emotionale Funktionen	0,827 0,654	0,165 0,926	0,393 0,279	0,13 0,528	0,274 0,209	0,073 0,174
Sorgen	0,541 0,806	0,333 0,511	0,179 0,132	0,694 0,543	0,104 0,043	0,067 0,008

MELD-Score ≤10 (n=21); 11-18 (n=83), 19-24 (n=30), ≥25 (n=8); MELD-Na-Score ≤10 (n=14); 11-18 (n=57), 19-24 (n=48), ≥25 (n=23); p-Werte für MELD- Score sind in der jeweils oberen beziehungsweise für MELD-Natrium-Score in der jeweils unteren Zeile dargestellt; signifikante Unterschiede (p<0,01) sind dicker markiert

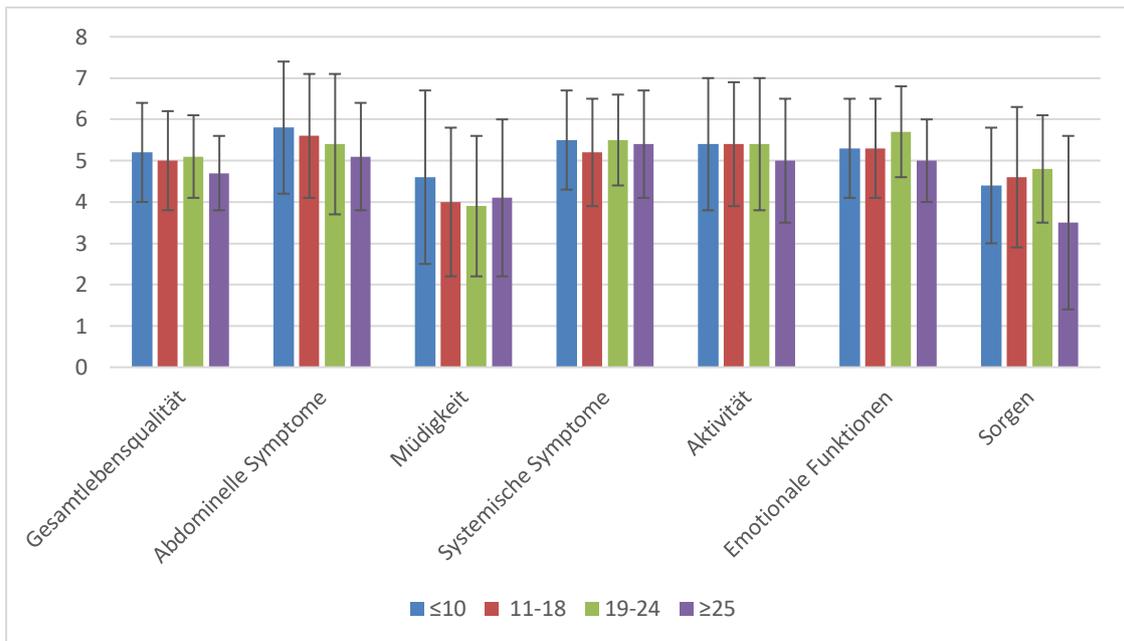


Abb. 35: Gesundheitsbezogene Lebensqualität eingeteilt in MELD-Score-Gruppen: ≤ 10 (n=21); 11-18 (n=83), 19-24 (n=30), ≥ 25 (n=8), gemessen am Chronic Liver Disease Questionnaire (deutsche Version)

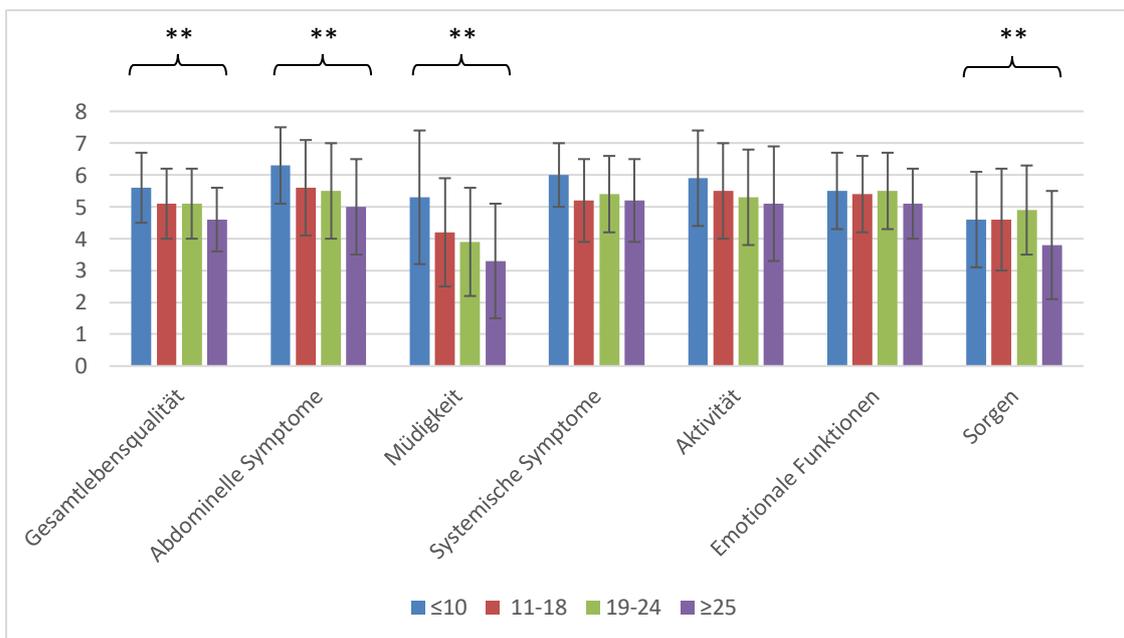


Abb 36: Gesundheitsbezogene Lebensqualität eingeteilt in MELD-Natrium-Score-Gruppen: ≤ 10 (n=14); 11-18 (n=57), 19-24 (n=48), ≥ 25 (n=23), gemessen am Chronic Liver Disease Questionnaire (deutsche Version), signifikante Unterschiede sind markiert $** (p < 0,01)$

6.4.5. Lebensqualität und Blutparameter

Hämoglobin, Serumprotein, -albumin und -pseudocholinesterase sind Blutparameter, die einen Einfluss auf die Lebensqualität chronisch kranker Lebertransplantationskandidaten zu haben scheinen. Lagten diese Werte in erniedrigter Form vor, dann gaben Patienten einen geringeren Score im Chronic Liver Disease Questionnaire (deutsche Version) an, als Patienten deren Blutparameter im Normbereich eingeordnet werden konnten.

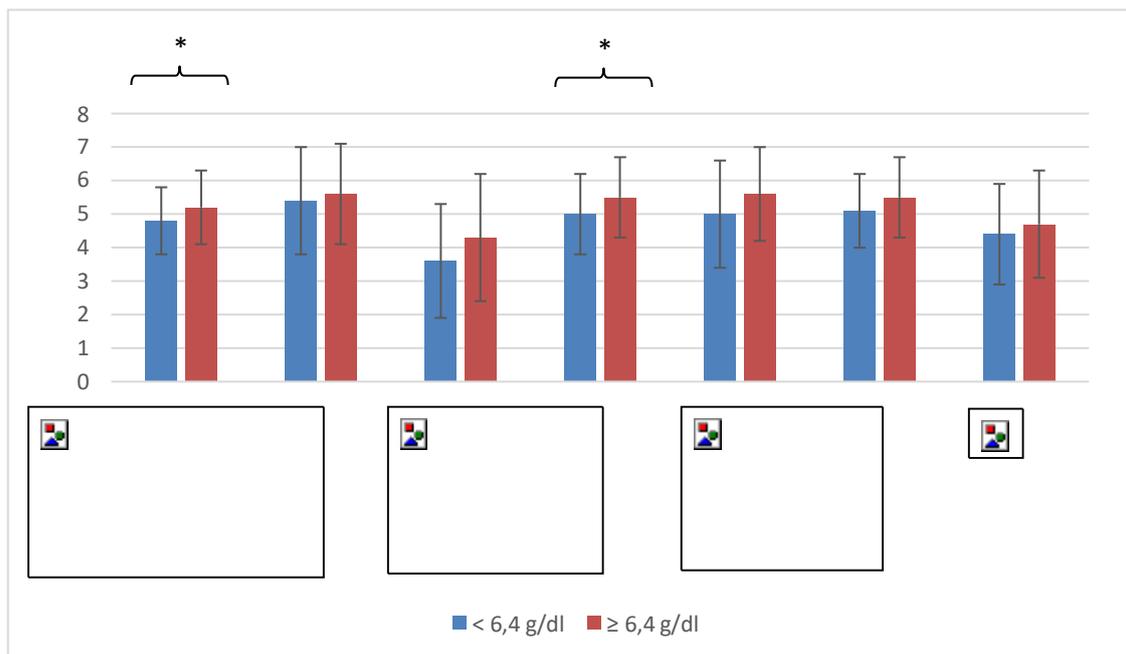


Abb. 37: Gesundheitsbezogene Lebensqualität eingeteilt in Serumproteininklassen, gemessen am Chronic Liver Disease Questionnaire (deutsche Version), Serumprotein kleiner ($n=36$) beziehungsweise größer gleich ($n=103$) $6,4 \text{ g/dl}$, (3 Messwerte fehlend), signifikante Unterschiede sind markiert * ($p < 0,05$)

Anhand der Untersuchungen lässt sich schlussfolgern, dass es Wechselwirkungen zwischen Serumproteinwert und dem Subscore Systemische Symptome des Chronic Liver Disease Questionnaire (deutsche Version) gibt (CLDQ-D-Score: systemische Symptome bei Serumproteinspiegel $< 6,4 \text{ g/dl}$: $5 \pm 1,2$; systemische Symptome bei Serumproteinspiegel $\geq 6,4 \text{ g/dl}$: $5,5 \pm 1,2$; $p = 0,035$; s. Abb. 37).

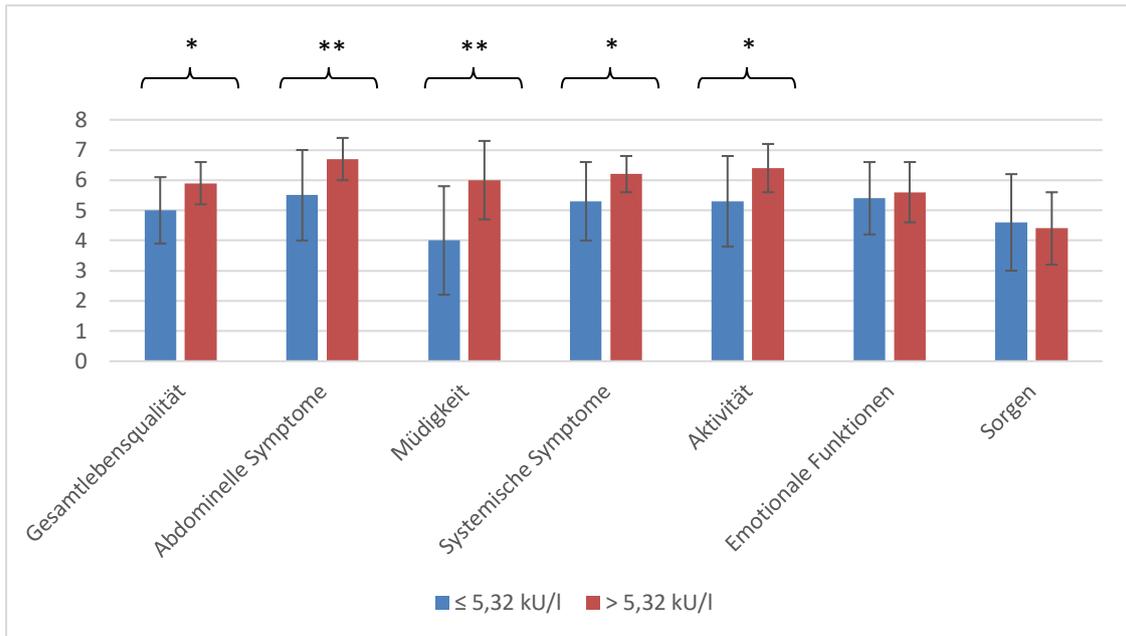


Abb. 38: Gesundheitsbezogene Lebensqualität eingeteilt in Pseudocholinesteraseklassen, gemessen am Chronic Liver Disease Questionnaire (deutsche Version), Pseudocholinesterase kleiner gleich (n=131) beziehungsweise größer (n=9) 5,32 kU/l (2 Messwerte fehlend), signifikante Unterschiede sind markiert *(p<0,05), ** (p<0,01)

Der Blutparameter Serumpseudocholinesterase hat von allen Untersuchten scheinbar einen der größten Einflussfaktoren auf die Lebensqualität zur Lebertransplantation Evaluierter. Er weist Wechselwirkungen auf fast jeden untersuchten Teilbereich des Chronic Liver Disease Questionnaire (deutsche Version) auf außer auf die Subscores Emotionale Funktionen und Sorgen (CLDQ-D-Score: Gesamtlebensqualität PCHE < 5,32 kU/l: 5,0 ± 1,1; Gesamtlebensqualität PCHE ≥ 5,32 kU/l: 5,9 ± 0,7, p=0,016; Abdominelle Symptome: PCHE < 5,32 kU/l: 5,4 ± 1,5; Abdominelle Symptome PCHE ≥ 5,32 kU/l: 6,7 ± 0,6, p=0,005; Müdigkeit PCHE < 5,32 kU/l: 4,0 ± 1,8; Müdigkeit PCHE ≥ 5,32 kU/l: 6,0 ± 1,3, p=0,002; Systemische Symptome PCHE < 5,32 kU/l: 5,2 ± 1,3; Systemische Symptome PCHE ≥ 5,32 kU/l: 6,2 ± 0,6, p=0,03; . Aktivität PCHE < 5,32 kU/l: 5,3 ± 1,6; Aktivität PCHE ≥ 5,32 kU/l: 6,4 ± 0,8, p=0,028; ; s. Abb. 38)

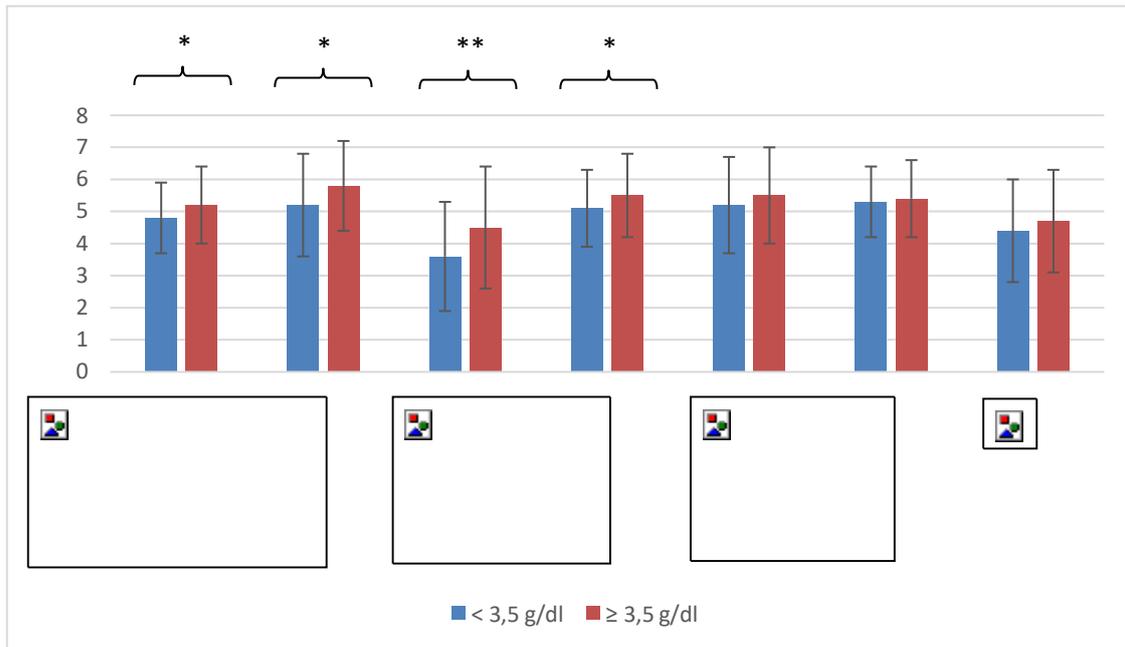


Abb. 39: Gesundheitsbezogene Lebensqualität eingeteilt in Serumalbuminklassen, gemessen am Chronic Liver Disease Questionnaire (deutsche Version), Serumalbumin kleiner (n=63) beziehungsweise größer gleich (n=79) 3,5 g/dl, signifikante Unterschiede sind markiert *(p<0,05) **(p<0,01)

Der Serumalbuminwert eines Patienten mit chronischer Lebererkrankung beeinflusst die gleichen Subgruppen wie der Serumpseudocholinesterasewert mit der Ausnahme, dass Albumin keinen signifikanten Einfluss auf den Bereich Aktivität zu haben scheint. (CLDQ- D-Score Serumalbumin < 3,5 g/dl: 4,8 ± 1,1; Serumalbumin ≥ 3,5 g/dl: 5,2 ± 1,2; p = 0,014; CLDQ-D-Score abdominelle Symptome Serumalbumin < 3,5 g/dl: 5,2 ± 1,6; Serumalbumin ≥ 3,5 g/dl: 5,8 ± 1,4; p = 0,010; CLDQ-D-Score systemische Symptome Serumalbumin < 3,5 g/dl: 5,1 ± 1,2; Serumalbumin ≥ 3,5 g/dl: 5,5 ± 1,3; p = 0,045). Ein deutlicher Gruppenunterschied besteht auch hier im Subscore Müdigkeit, wobei sich für Patienten mit einem Albuminwert unter 3,5 g/dl eine niedrigere Lebensqualität im Chronic Liver Disease Questionnaire (deutsche Version) ergab (CLDQ-D-Score Müdigkeit Serumalbumin < 3,5 g/dl: 3,6 ± 1,7; Serumalbumin ≥ 3,5 g/dl: 4,5 ± 1,9; p = 0,005; s. Abb. 39).

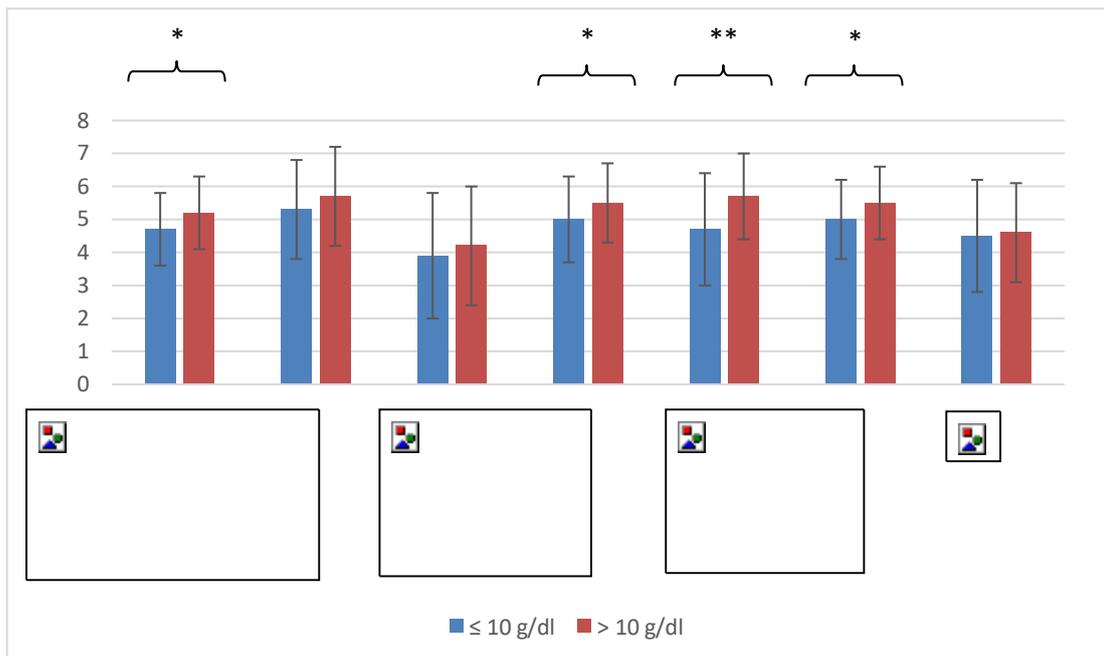


Abb. 40: Gesundheitsbezogene Lebensqualität eingeteilt in Hämoglobinklassen, Hämoglobin kleiner gleich ($n=46$) beziehungsweise größer 10 g/dl ($n=96$), gemessen am Chronic Liver Disease Questionnaire (deutsche Version), signifikante Unterschiede sind markiert *($p<0,05$) **($p<0,01$)

Gruppenunterschiede stellten sich für den Parameter Hämoglobin vor allem für den Subscore Aktivität dar, wobei Patienten mit stark erniedrigten Werten schwerere Einschränkungen angaben, als Patienten mit Werten im Normbereich beziehungsweise mit nur leicht erniedrigten Hämoglobinwerten (CLDQ-D-Score Müdigkeit Hämoglobin < 10 g/dl: $4,7 \pm 1,7$; Hämoglobin ≥ 10 g/dl: $5,7 \pm 1,3$; $p = 0,0001$). Außerdem konnte ein signifikanter Einfluss für die Bereiche Gesamtlebensqualität, Systemische Symptome und Emotionale Funktionen nachgewiesen werden. Auch hier stellten erniedrigte Hämoglobinwerte eine Einschränkung der Lebensqualität dar (CLDQ-D-Score Hämoglobin < 10 g/dl: $4,7 \pm 1,1$; Hämoglobin ≥ 10 g/dl: $5,2 \pm 1,1$; $p = 0,016$; CLDQ-D-Score Systemische Symptome Hämoglobin < 10 g/dl: $5,0 \pm 1,3$; Hämoglobin ≥ 10 g/dl: $5,5 \pm 1,2$; $p = 0,038$; CLDQ-D-Score Emotionale Funktionen Hämoglobin < 10 g/dl: $5,0 \pm 1,2$; Hämoglobin ≥ 10 g/dl: $5,5 \pm 1,1$; $p = 0,022$; s. Abb. 40).

Der Natriumserumwert zeigte, dass erniedrigte Werte mit einer Reduktion der Gesamtlebensqualität einhergingen. Gruppenunterschiede waren vor allem bei

Patienten mit Werten über 135 mmol/l (n=87) im Vergleich zu Patienten mit Werten geringer als 130 mmol/l (n=17) signifikant (CLDQ-Score: Na ≤ 130mmol/l: 4,6 ± 0,9; Na ≥135 mmol/l: 5,3 ± 1,1; p = 0,003). Patienten mit niedrigen Natriumspiegeln im Serum gaben vor allem in den Subscores Systemische und Abdominelle Symptome, Müdigkeit und Emotionale Funktionen an, unter den Auswirkungen ihrer Krankheit zu leiden (CLDQ-Score abdominelle Symptome: Na ≤ 130mmol/l: 5,1 ± 1,4; Na ≥135 mmol/l: 5,8 ± 1,4; p = 0,036; CLDQ-Score Müdigkeit: Na ≤ 130mmol/l: 2,8 ± 1,5; Na ≥135 mmol/l: 4,5 ± 1,8; p = 0,001; CLDQ-Score Systemische Symptome: Na ≤ 130mmol/l: 4,8 ± 1,3; Na ≥135 mmol/l: 5,5 ± 1,2; p = 0,023; CLDQ-Score Emotionale Funktionen: Na ≤ 130mmol/l: 4,8 ± 1,1; Na ≥135 mmol/l: 5,5 ± 1,1; p = 0,024; s. Abb 41).

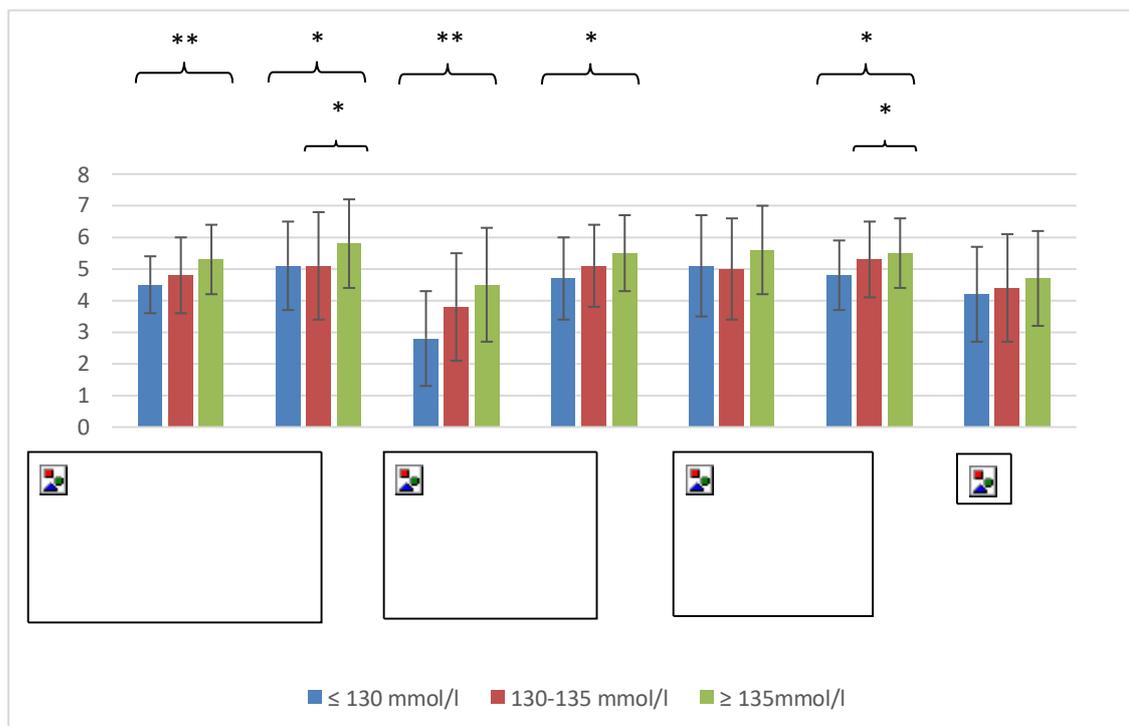


Abb. 8: Gesundheitsbezogene Lebensqualität eingeteilt in Natriumklassen: ≤ 130 mmol/l (n=17), 130-135 mmol/l (n=38), ≥ 135mmol/l (n=87), gemessen am Chronic Liver Disease Questionnaire (deutsche Version), signifikante Unterschiede sind markiert *(p<0,05) ***(p<0,01)

Für INR, Bilirubin, Alkalische Phosphatase, Thrombozyten, Aspartataminotransferase, Alaninaminotransferase, Gammaglutamyltransferase und Kreatinin konnten keine Gruppenunterschiede in Bezug zur Gesamtlebensqualität ermittelt werden. Signifikante Ergebnisse wurden im Subscore Müdigkeit im Hinblick auf den Aspartataminotransferasewert beobachtet. Dabei hatten Patienten, die einen Wert

unter 50 U/l aufwiesen (n=51) deutlich höhere Werte im Chronic Liver Disease Questionnaire (deutsche Version) erzielt (CLDQ-Score Müdigkeit AST \leq 50 U/l $4,5 \pm 1,9$; AST $>$ 50 U/l $3,8 \pm 1,7$, $p = 0,025$; s. Abb 42).

Bei systemischen Symptomen konnte ein Unterschied zwischen der Patientengruppe mit erhöhten Gammaglutamyltransferase-Werten (n=84) und der Gruppe mit normalen Gammaglutamyltransferase-Werten (n=58) gezeigt werden. Die Gruppe mit Werten über 61 U/l hatte höhere Scores im Chronic Liver Disease Questionnaire (deutsche Version) erzielt als die Gruppe mit einem niedrigeren Gammaglutamyltransferase-Wert (CLDQ-Score Systemische Symptome GGT \leq 61 U/l: $5,1 \pm 1,2$; GGT $>$ 61 U/l: $5,4 \pm 1,3$; $p = 0,025$; s. Abb. 43).

Ein Kreatininwert unter 0,9 mg/dl (n=76) unterschied sich signifikant von einem Wert größer gleich 0,9 mg/dl (n=66) im Subscore Aktivität. Vor allem Patienten mit erhöhten Kreatininwerten scheinen stärker in ihrer Aktivität beeinträchtigt als die Vergleichsgruppe (CLDQ-Score Aktivität Kreatinin $<$ 0,9 mg/dl: $5,8 \pm 1,2$; Kreatinin \geq 0,9 mg/dl: $5 \pm 1,8$; $p = 0,006$; s. Abb. 44)

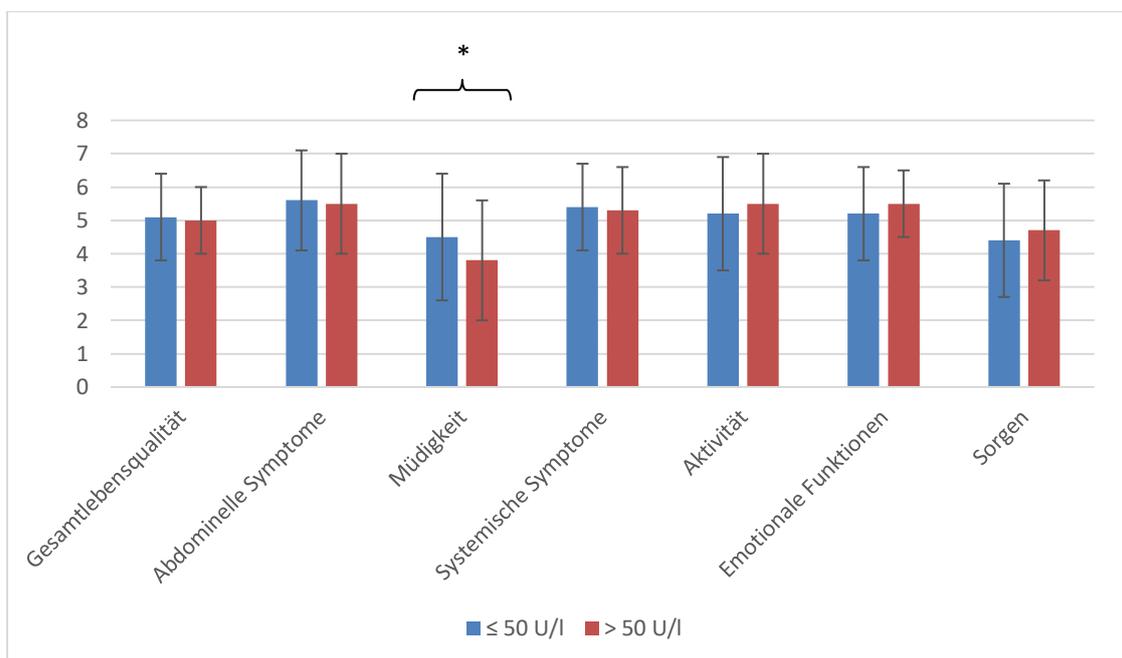


Abb. 42: Gesundheitsbezogene Lebensqualität eingeteilt in Aspartataminotransferaseklassen, kleiner gleich (n=51) beziehungsweise größer (n=91) 50 U/l, gemessen am Chronic Liver Disease Questionnaire (deutsche Version), signifikante Unterschiede sind markiert * ($p < 0,05$)

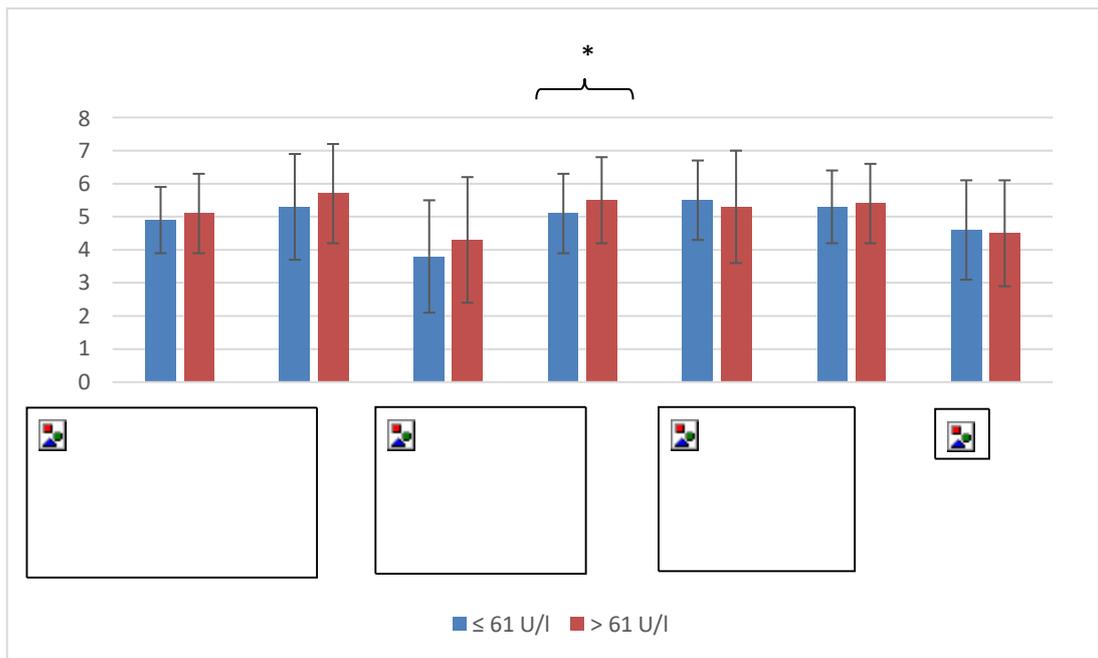


Abb. 43: Gesundheitsbezogene Lebensqualität eingeteilt in Gammaglutamyltransferaseklassen, kleiner gleich (n=58) beziehungsweise größer (n=84) 61 U/l, gemessen am Chronic Liver Disease Questionnaire (deutsche Version), signifikante Unterschiede sind markiert *(p<0,05)

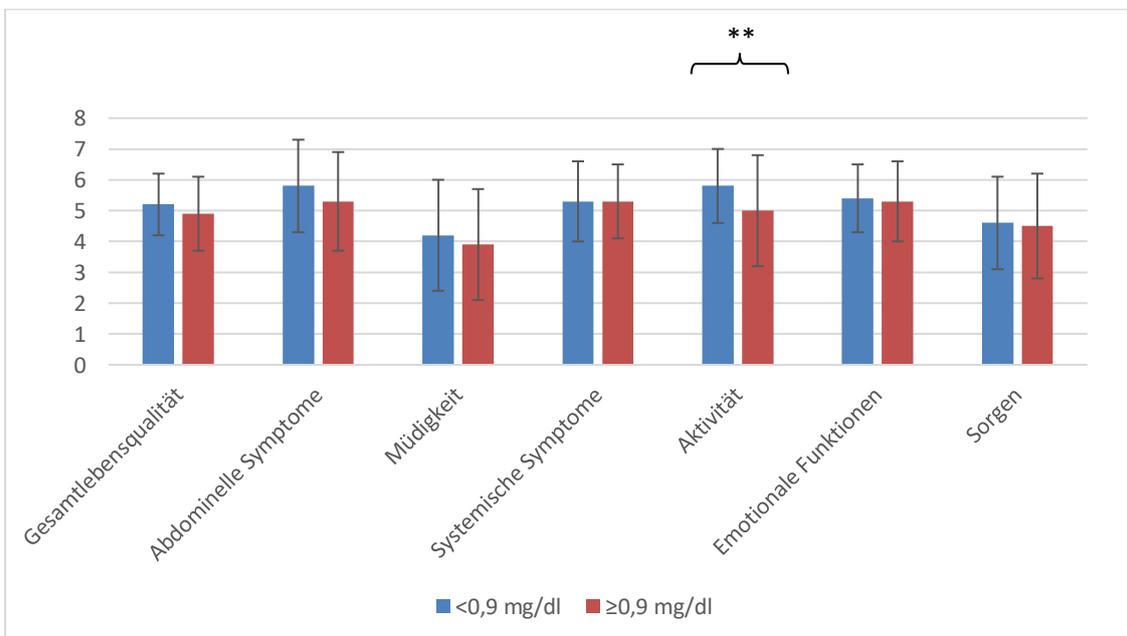


Abb. 44: Gesundheitsbezogene Lebensqualität eingeteilt in Kreatininklassen, Kreatinin kleiner (n=76) beziehungsweise größer gleich (n=66) 0,9 mg/dl, gemessen am Chronic Liver Disease Questionnaire (deutsche Version), signifikante Unterschiede sind markiert **(p<0,01)

6.4.6. Lebensqualität und Leberfunktionstests

Ein Unterschied zwischen Patienten mit Leberfunktionswerten, welche in LiMAx- und Indocyaningrün-Test suggestiv für eine Leberzirrhose waren und Patienten mit Werten oberhalb dieser Grenzwerte konnten nicht festgestellt werden (CLDQ-Score LiMAx < 240 µg/kg/h: $5,0 \pm 1,4$; LiMAx ≥ 240 µg/kg/h: $5,2 \pm 1,5$; $p = 0,434$; CLDQ-Score ICG-PDR < 10,0%/min: $5,0 \pm 1,1$; ICG-PDR $\geq 10,0$ %/min: $5,4 \pm 1,2$; $p = 0,062$; s. Abb. 45). Bei Patienten, die eine erniedrigte Indocyaningrün-Plasmaverschwinderate aufwiesen, konnte eine signifikant stärkere Einschränkung im Subscore Müdigkeit beobachtet werden, als bei Patienten, deren Indocyaningrün-Plasmaverschwinderate über 10 Prozent pro Minute lag (CLDQ-Score-Müdigkeit ICG-PDR < 10%/min: $3,9 \pm 1,8$; ICG-PDR ≥ 10 %/min: $5,4 \pm 1,2$; $p = 0,004$; s. Abb. 46).

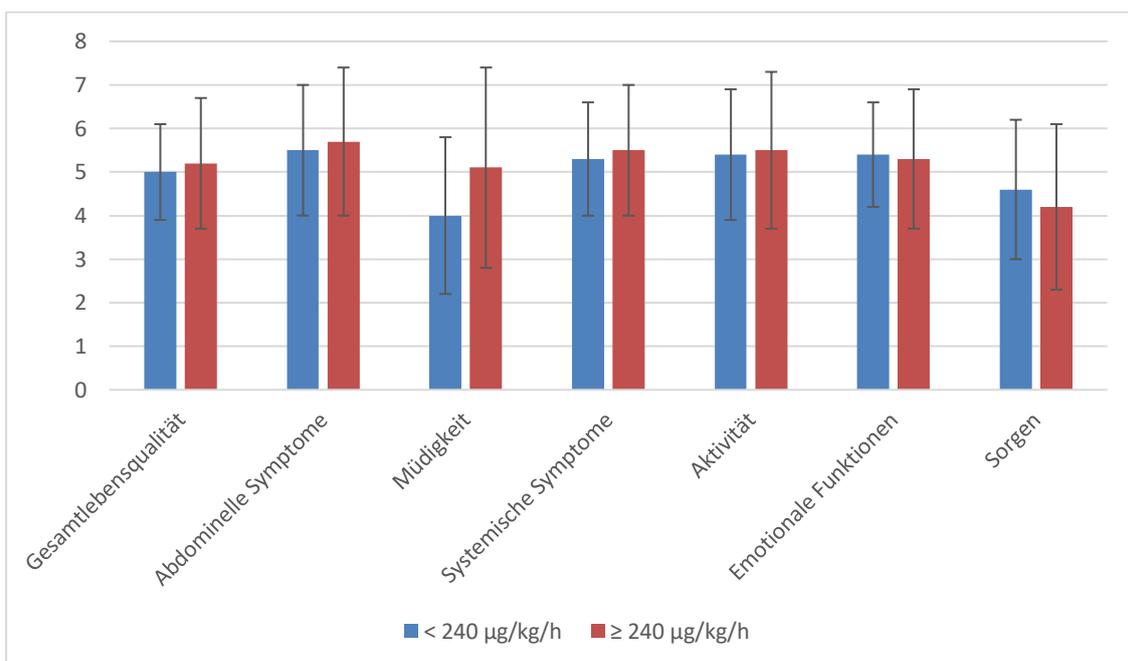


Abb. 45: Gesundheitsbezogene Lebensqualität eingeteilt in LiMAx-Gruppen, kleiner (n=134) beziehungsweise größer gleich (N=8) 240 µg/kg/h, gemessen am Chronic Liver Disease Questionnaire (deutsche Version)

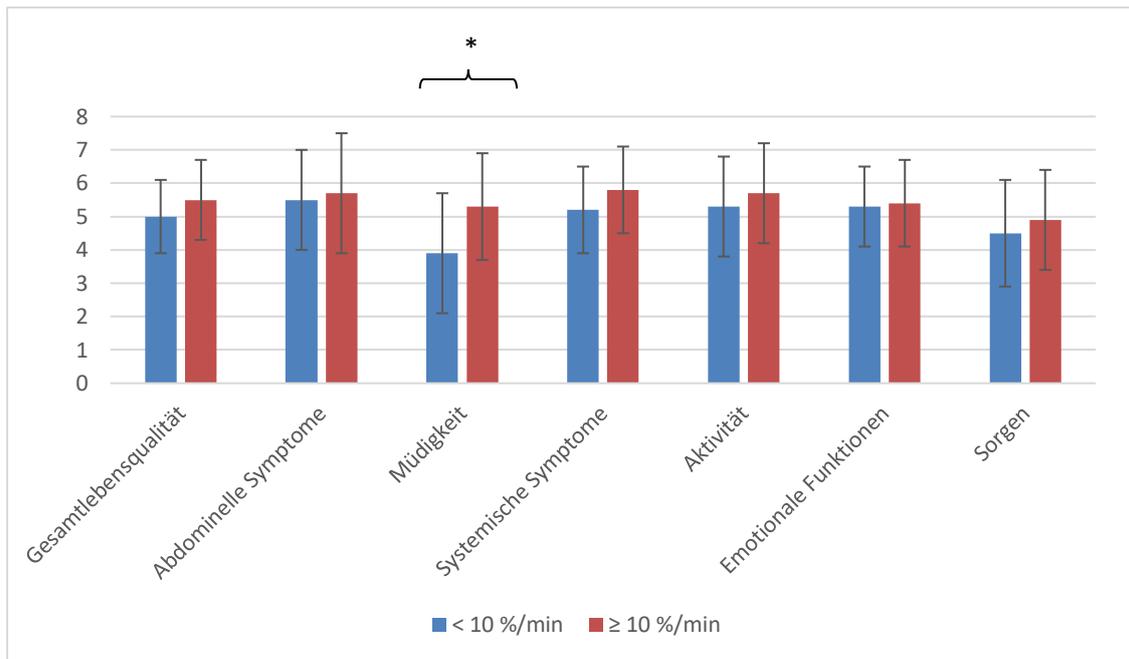


Abb. 46: Gesundheitsbezogene Lebensqualität eingeteilt in Indocyaningrün-Plasmaverschwinderaten-Gruppen, kleiner (n=120) beziehungsweise größer (n=16) gleich 10%/min, 6 Werte fehlend, gemessen am Chronic Liver Disease Questionnaire (deutsche Version), signifikante Unterschiede sind markiert *(p<0,05)

6.5. Einflussparameter auf die Lebensqualität

Signifikante Wechselwirkungen zwischen der berichteten Lebensqualität und einzelnen klinischen sowie Laborparametern konnten mit Hilfe von Korrelationsanalysen ermittelt werden (vgl. Tabelle 10). Dabei konnte gezeigt werden, dass es einen positiven Zusammenhang zwischen Albumin, Pseudocholinesterase, Hämoglobin, Natrium, Child-Pugh-Score und MELD-Na-Score und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gibt. Das heißt, umso stärker diese Parameter abfallen, desto schlechter, in diesem Sinne also niedriger, sind die beobachteten Werte im Chronic Liver Disease Questionnaire Score ausgefallen.

Tabelle 10: Univariate Korrelationsanalyse leberspezifischer Parameter und klinischer Scores in Bezug auf die Gesamtlebensqualität aller Patienten (ermittelt mittels CLDQ-D)

	Spearman- Korrelationskoeffizient	p-Wert
LiMAx	0,077	0,361
ICG-PDR	0,062	0,473
lab MELD	-0,080	0,346
MELD-Natrium	-0,179	0,033
CPS	-0,213	0,011
Protein	0,110	0,197
Albumin	0,269	0,001
Bilirubin	0,033	0,699
Prothrombin	-0,082	0,333
Pseudocholinesterase	0,402	<0,001
Natrium	0,215	0,010
AST	-0,072	0,393
ALT	-0,031	0,717
AP	-0,047	0,581
GGT	0,125	0,138
Thrombozyten	0,042	0,621
Hämoglobin	0,275	0,001

signifikante Werte ($p < 0,01$) sind dicker hervorgehoben; CLDQ-D, Chronic Liver Disease Questionnaire, deutsche Version; ICG-PDR, Indocyaningrün- Plasmaverschwinderate; labMELD, MELD-Score; CPS, Child-Pugh-Score; AST, Aspartataminotransferase; ALT Alaninaminotransferase; AP, Alkalische Phosphatase; GGT Gammaglutamyltransferase

Regressionsanalysen ergaben, dass Aszitesgrad ($B_s = -0,486$; $p < 0,001$) und Pseudocholinesterasewert ($B_s = 0,196$; $p = 0,002$) unabhängige, prädiktive Faktoren sind, die mit einer geringeren Gesamtlebensqualität assoziiert sind (vgl. Tabelle 11).

Tabelle 11: Einfluss unabhängiger Variablen auf CLDQ-D-Wert und Subgruppen

Variable	Gesamtlebensqualität CLDQ-D ($R^2 = 0,474$)	
	B	p-Wert
Aszitesgrad	-0,486	<0,001
Pseudocholinesterase	0,196	0,002

Variable	Abdominelle Symptome	Müdigkeit	Systemische Symptome	Aktivität	Emotionale Symptome	Sorgen
PCHE		X	X	X		
Aszitesgrad	X		X	X	X	X
Eth. Leberzirrhose		X	X			
Ösophagusvarizenblutung			X			

n=142; CLDQ-D, deutsche Version des Chronic Liver Disease Questionnaires; PCHE, Pseudocholinesterase; Eth, Ethyltoxisch

6.6. Unterschied der Baseline Lebensqualität von Verstorbenen und Überlebenden innerhalb der ersten sechs Monate nach Studieneinschluss

Von insgesamt 142 Patienten wurden im Beobachtungszeitraum der ersten sechs Monate nach Aufnahme auf die Lebertransplantationswarteliste insgesamt 44 Patienten (31%) transplantiert, 14 (10%) verstarben und 84 (59%) befanden sich weiterhin auf der Warteliste für eine Lebertransplantation. Bei Analyse der gesamten Beobachtungszeit (auch über die ersten sechs Monate nach Studieneinschluss hinaus) mussten Patienten unserer Studienkohorte durchschnittlich 197 Tage bis zum Zeitpunkt ihrer Lebertransplantation warten. Patienten, die verstarben, befanden sich im Mittel 214 Tage auf der Transplantationswarteliste.

Ein signifikanter Unterschied der Baseline-Lebensqualität zum Studieneinschluss konnte von im weiteren Verlauf transplantierten und verstorbenen Patienten drei beziehungsweise sechs Monaten nach Studieneinschluss nicht nachgewiesen werden. Die Analysen haben ergeben, dass ein signifikanter Unterschied in der Kategorie Aktivität zwischen Patienten besteht, die nach drei Monaten transplantiert wurden, beziehungsweise verstorben waren (vgl. Tabelle 12).

Tabelle 12: Patientenoutcome nach drei beziehungsweise sechs Monaten in Beziehung zum Chronic Liver Disease Questionnaire Score (deutsche Version)

	Verstorbene		Transplantierte	
	3M (n=9)	6M (n=14)	3M (n=26)	6M (n=44)
Gesamtlebensqualität	4,6±1,3	4,6±1,3	5,3±1	5,3±1
Abdominelle Symptome	5,1±1,8	5,1±1,6	5,7±1,5	5,7±1,4
Müdigkeit	3,3±2,1	3,3±1,9	4,5±1,8	4,5±1,8
Systemische Symptome	5,2±1,4	5,2±1,3	5,6±1,3	5,6±1,2
Aktivität	4,6±1,8	4,6±2	5,6±1,3	5,6±1,4
Emotionale Funktionen	5,1±1,2	5,1±1,2	5,6±1,1	5,6±1
Sorgen	4,3±1,7	4,3±1,7	4,6±1,4	4,6±1,4

3M; 3 Monate nach Listung auf der Transplantationswarteliste; 6M, 6 Monate nach Listung auf der Transplantationswarteliste; Werte sind als Mittelwert und Standardabweichung angegeben; signifikante Werte $p \leq 0,05$ sind dicker markiert

Bei der Untersuchung von Patienten sechs Monate nach Studieneinschluss war die Patientengruppe der Verstorbenen, die mit den niedrigsten Werten des Chronic Liver Disease Questionnaires (deutsche Version) im Hinblick auf die Gesamtlebensqualität und alle Untergruppen.

Gruppenunterschiede ergaben sich für transplantierte und verstorbene Patienten im Hinblick auf die Kategorie Müdigkeit, wobei Verstorbene signifikant häufiger unter dem Symptom Müdigkeit litten.

6.6.1. Überlebenszeitanalyse

Wir ergänzten eine Überlebenszeitanalyse mit Betrachtung unserer Studienkohorte sechs Monate nach Studieneinschluss. Die möglichen prognostischen, zum Einschlusstag ermittelten Faktoren waren jene, welche in den zuvor durchgeführten Korrelationsanalysen scheinbar signifikant Einfluss einerseits auf die Leberfunktion andererseits auf die Lebensqualität der Patienten nahmen (lab_MELD, MELD-Natrium, Child-Pugh-Score, Albumin, Pseudocholinesterase, Aszitesgrad, Natrium, Hämoglobin, Protein, INR). Hierbei konnten in der Gruppe der Verstorbenen MELD-Natrium-, Natrium-, Albumin-, Kreatinin-, Pseudocholinesterase-Wert und der Child-Pugh-Score als mögliche prognostische Kandidaten ermittelt werden (vgl. Tabelle 13 und s. Abb.47).

Tabelle 13: Faktoren mit möglichem, prognostischem Einfluss auf das Versterben von Lebertransplantationskandidaten sechs Monate nach Studieneinschluss

	Chi-Quadrat	p-Wert	Todesfälle innerhalb der untersuchten Subgruppen
Lab-MELD	4,275	0,233	≤ 10 = 1 11-18 = 7 19-24 = 5 ≥25 = 1
MELD-Natrium	21,408	0,000	≤ 10 = 0 11-18 = 1 19-24 = 7 ≥25 = 6
Child-Pugh-Score	7,915	0,019	CP A: 1 CP B: 4 CP C: 9
Albumin	8,049	0,005	≤ 3,5 g/dl: 10, > 3,5 g/dl 4
Pseudocholinesterase	5,851	0,016	< 5,32 kU/l 13; ≥ 5,32 kU/l: 1
Aszitesgrad	3,745	0,154	kein-mild: 6 moderat: 6 schwer: 2

Natrium	17,051	0,000	< 130 mmol/l: 3 130-135 mmol/l: 9 > 135 mmol/l: 2
Hämoglobin	3,812	0,051	≤ 10 g/dl: 8 > 10 g/dl: 6
Protein	0,319	0,572	< 6,4 g/dl: 4 ≥ 6,4 g/dl: 9
INR	0,02	0,888	< 1,25 = 3 ≥ 1,25 = 11
Kreatinin	6,478	0,011	< 0,9 mg/dl = 3 ≥ 0,9 mg/dl = 11

dargestellt sind die Ergebnisse des logrank-Test, signifikante Ergebnisse $p \leq 0,05$ sind dicker markiert (n=14); INR, International Normalized Ratio

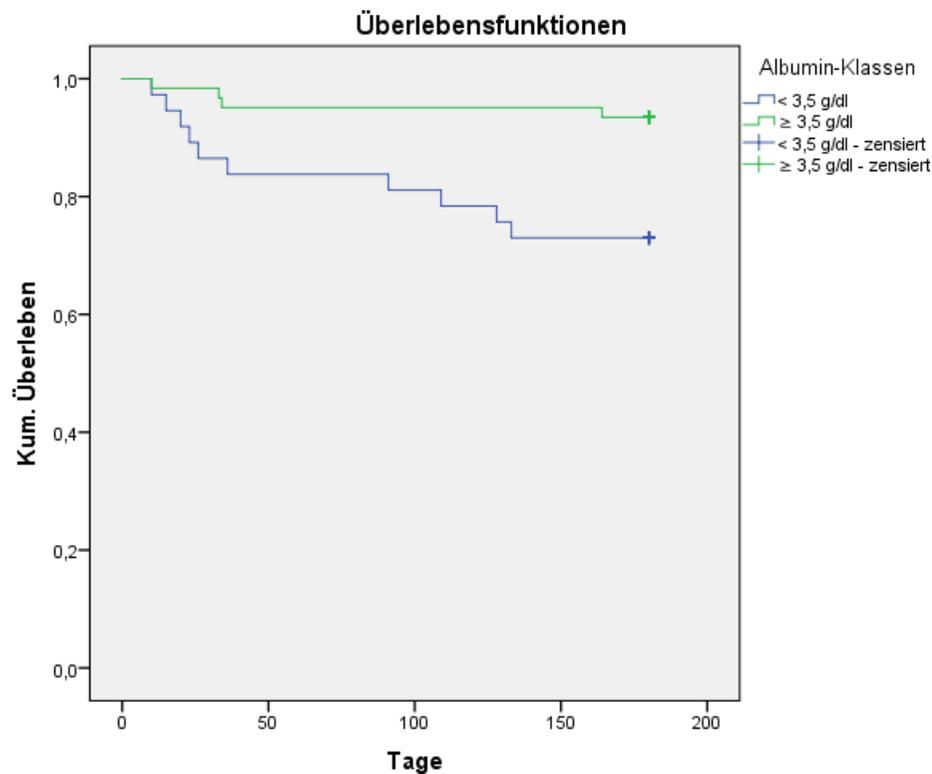


Abb. 47: Kaplan-Meier-Kurven mit Analyse von Albuminklassen als möglichen prognostischen Faktor auf das Überleben auf der Lebertransplantationswarteliste sechs Monate nach Studieneinschluss

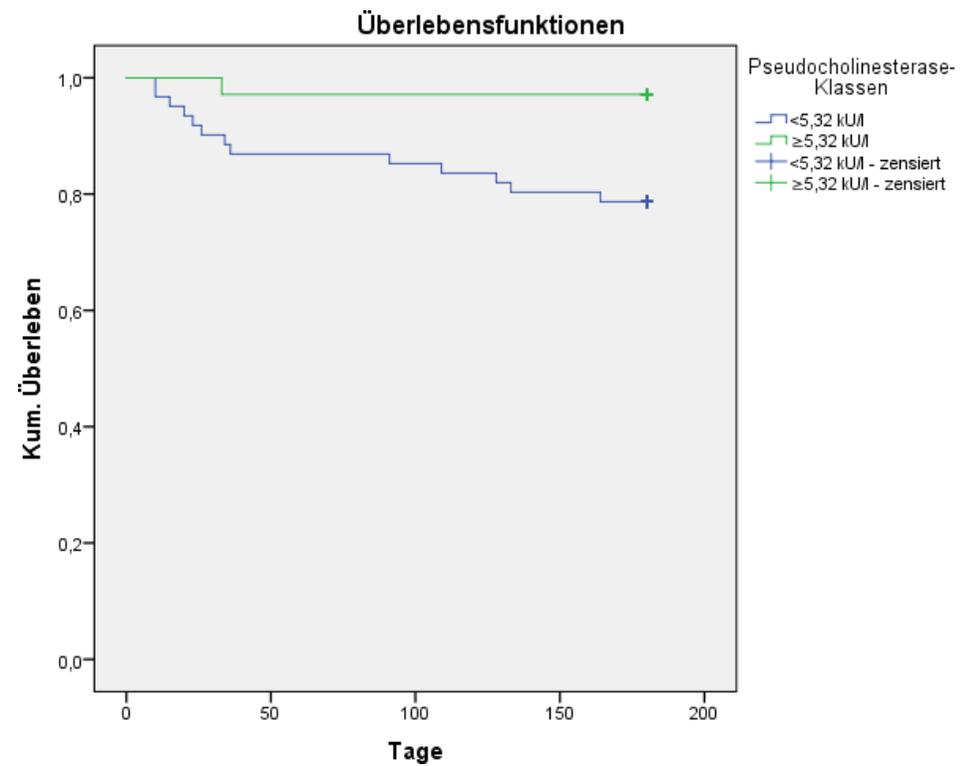


Abb. 48: Kaplan-Meier-Kurven mit Analyse von PCHE-Klassen als möglichen prognostischen Faktor auf das Überleben auf der Lebertransplantationswarteliste sechs Monate nach Studieneinschluss

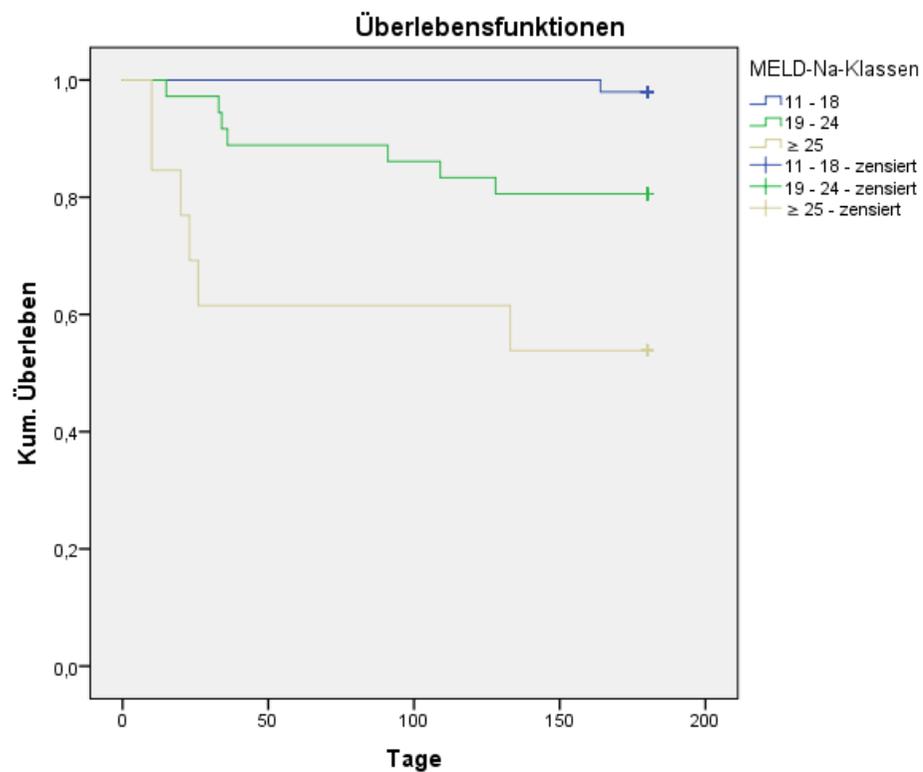


Abb. 49: Kaplan-Meier-Kurven mit Analyse von MELD-Na-Klassen als möglichen prognostischen Faktor auf das Überleben auf der Lebertransplantationswarteliste sechs Monate nach Studieneinschluss

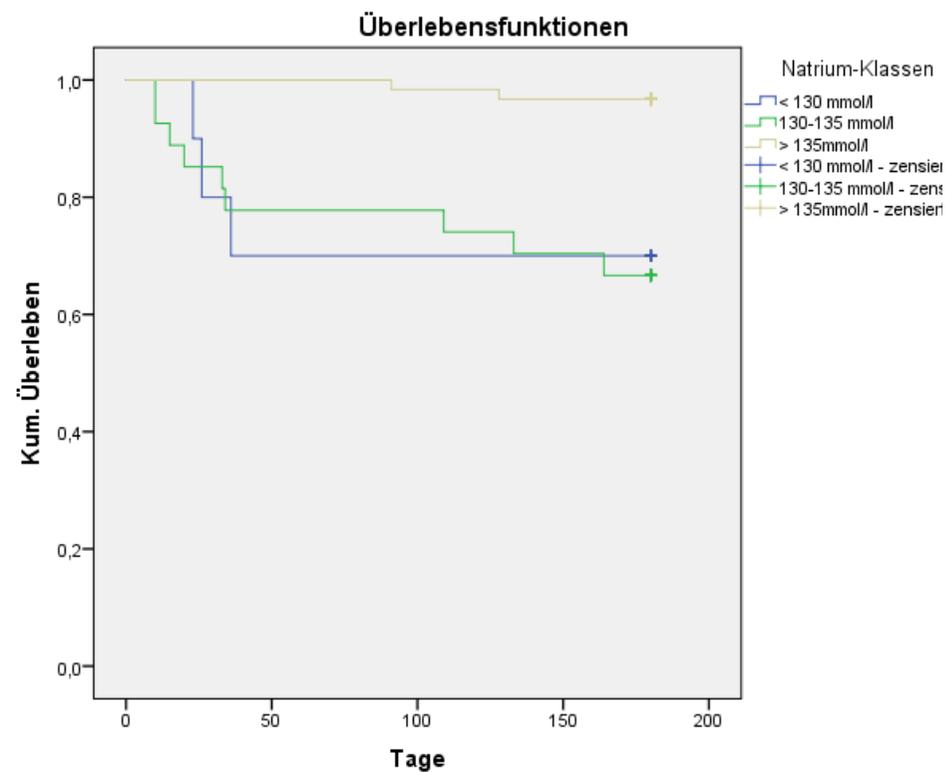


Abb. 50: Kaplan-Meier-Kurven mit Analyse von Natriumklassen als möglichen prognostischen Faktor auf das Überleben auf der Lebertransplantationswarteliste sechs Monate nach Studieneinschluss

7. Diskussion

7.1. Lebensqualität

Unsere Studie zeigte, dass die Lebensqualität von Lebertransplantationskandidaten stark eingeschränkt ist. Die im Rahmen dieser explorativen Analyse ermittelte durchschnittliche Gesamtlebensqualität schien $5,0 \pm 1,1$ Punkte im Chronic Liver Disease Questionnaire (deutsche Version) zu betragen. Dies stimmt mit Ergebnissen anderer Autoren überein. Bereits Hauser et al. konnten bei der Validierung der deutschen Version des Chronic Liver Disease Questionnaire eine Gesamtlebensqualität von $4,69 \pm 1,27$ Punkten feststellen (Hauser et al., 2004b). Schulz et al. ermittelten eine Gesamtlebensqualität von $4,62 \pm 1,2$ Punkten im Rahmen ihrer Studie zur inhaltlichen Struktur des Chronic Liver Disease Questionnaire (deutsche Version) (Schulz et al., 2008). Im Vergleich zu den vorgestellten Studien schienen unsere Patienten etwas geringere Einschränkungen der Gesamtlebensqualität aufzuzeigen, was möglicherweise auf ein insgesamt weniger krankes Studienkollektiv zurückzuführen ist. Bei Betrachtung einzelner Lebensqualitätssubgruppen fiel auf, dass Patienten unserer Studie die scheinbar größten Einschränkungen im Bereich Müdigkeit und Sorgen aufwiesen (CLDQ-D-Score Müdigkeit: $4,1 \pm 1,8$; CLDQ-Score Sorgen: $4,6 \pm 1,6$). Dies entsprach auch den Beobachtungen von Schulz und Hauser (vgl. Hauser et al. CLDQ-D-Score Müdigkeit $4,04 \pm 1,72$; CLDQ-D-Score Sorgen: $4,62 \pm 1,52$; Schulz et al. CLDQ-D-Score Müdigkeit: $4,24 \pm 1,48$; CLDQ-D-Score Sorgen: $4,11 \pm 1,56$) (Schulz et al., 2008, Hauser et al., 2004b).

7.2. Einflussfaktoren auf die Lebensqualität

7.2.1. Hypoproteinämie

Im Rahmen der Untersuchung möglicher Einflussfaktoren auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten auf der Lebertransplantationswarteliste konnten Aszitesgrad und Serumpseudocholinesterasewert als scheinbar unabhängige Variablen identifiziert werden.

Serumpseudocholinesterase und -albumin gehören zu den Serumproteinen und werden in der Leber synthetisiert. Durch eine eingeschränkte Organfunktion kann es bei Leberzirrhotikern daher zu einer verminderten Produktion der Serumproteine und somit zum Auftreten einer Hypoproteinämie kommen (Ogunkeye und Roluga, 2006, Tessari,

2003).

In vorangegangenen Studien konnte bereits gezeigt werden, dass ein erniedrigter Serumalbumingehalt mit einer verminderten Lebensqualität sowie der Krankheitsschwere assoziiert ist. (Younossi et al., 2001, Les et al., 2010, Jalan et al., 2009). Albumin ist ein Protein, welches maßgeblich zur Aufrechterhaltung des onkotischen Drucks verantwortlich ist, weshalb bei Albuminmangel die Entstehung von Aszites begünstigt wird. Aggraviert wird die Problematik vor allem durch eine häufig auftretende, koexistente Proteinmangelernährung beispielsweise bei ethyltoxischer Leberzirrhose, was zu einer Verminderung der Lebensqualität und einer schlechten Prognose für das Gesamtüberleben führt (Kondrup, 2006, Alberino et al., 2001, Tajika et al., 2002, Rojas-Loureiro et al., 2017, Thiele et al., 2013). Bei Auswertung des Chronic Liver Disease Questionnaire unserer Studienteilnehmer schienen die von der Lebensqualität beeinflussten Bereiche Gesamtlebensqualität, abdominale und systemische Symptome und Müdigkeit bei Betrachtung von Aszites und Albumin übereinzustimmen. Dies verdeutlicht den engen pathophysiologischen Zusammenhang beider Parameter (Les et al., 2010).

Zu weiteren Funktionen von Albumin gehören Bindung und Transport von Molekülen im Blut, immunmodulatorische sowie antioxidative und -thrombotische Funktionen (Spinella et al., 2016). Dabei soll ein verminderter Albumingehalt insbesondere durch Erhöhung von Prostaglandin E2 das Infektionsrisiko, beispielsweise für eine spontan bakterielle Peritonitis, bei Patienten mit einer akut dekompensierten Lebererkrankung erhöhen (O'Brien et al., 2014). Zirrhose Patienten synthetisieren zudem nicht nur weniger, sondern strukturell und funktionell verändertes Albumin (Oettl et al., 2008, Oettl et al., 2013). Eine Hypalbuminämie kann daher das Auftreten von Komplikationen im Rahmen von Lebererkrankungen begünstigen.

Pseudocholinesterase ist ein in der Leber synthetisiertes Enzym, welches bei chronischer Leberschädigung in verminderter Konzentration von der Leber freigesetzt wird. In vorangegangenen Studien wurde der Zusammenhang zwischen Pseudocholinesterase und Leberleistung gemessen an Leberfunktionsparametern wie Aspartataminotransferase, Alaninaminotransferase, Alkalischer Phosphatase, Gammaglutamyltransferase und Bilirubin bereits mehrfach untersucht und bestätigt (Ogunkeye und Roluga, 2006, Araoud et al., 2013). Auch bei den Teilnehmern dieser Studie gab es eine signifikante Korrelation zwischen der Leberleistung gemessen durch den LiMAx- und Indocyaningrün-Test und

dem Pseudocholinesterasewert. Der besondere Vorteil in der Bestimmung von Pseudocholinesterase liegt darin, dass sie größtenteils in der Leber synthetisiert wird und im Vergleich zu Albumin eine kürzere Halbwertszeit besitzt und weniger Einflüssen, wie beispielsweise inflammatorischen Prozessen unterliegt (Ogunkeye und Roluga, 2006, Artigas et al., 2016). Andere Parameter wie beispielsweise Aspartataminotransferase oder Bilirubin, die zur Einschätzung der Leberfunktion im klinischen Alltag häufig genutzt werden, können auch bei anderen Erkrankungen, wie einem Herzinfarkt oder Hämolyse erhöht sein. Ogunkeye et al. konnten zeigen, dass durch Bestimmung der Pseudocholinesterase die Möglichkeit besteht, zwischen Patienten mit einer tatsächlichen Lebererkrankung und denen mit erhöhten Leberenzymen anderer Ursachen zu unterscheiden (Ogunkeye und Roluga, 2006). Die Lebensqualität von Patienten auf der Transplantationswarteliste wird, wie zuvor bereits beschrieben, vor allem durch Entstehung von Ödemen, insbesondere im Sinne von Aszites, verschlechtert. Bereits Montgomery konnte den Zusammenhang zwischen Proteinmangelernährung einhergehend mit niedrigen Pseudocholinesterase- und Albuminspiegeln und der Entstehung von Ödemen nachweisen (Montgomery, 1963). Es wurde außerdem gezeigt, dass ein niedriger Pseudocholinesterasespiegel per se bereits ein Risikofaktor für einen erschwerten Krankheitsverlauf bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung unabhängig vom Vorhandensein von Ödemen ist (Montgomery, 1963). Patienten unserer Kohorte mit niedrigen Pseudocholinesterasewerten schienen sich in allen Subgruppen des Chronic Liver Disease Questionnaire (deutsche Version), außer den Bereichen emotionale Funktionen und Sorgen, deutlich von Patienten mit normalen Serumspiegeln zu unterscheiden. Erstaunlicherweise traf dies nicht bei Betrachtung des Gesamtproteinpiegels zu. Hierbei schienen signifikante Unterschiede nur in der Subgruppe Gesamtlebensqualität und systemische Symptome aufzutreten. Ein möglicher Erklärungsansatz ist die Heterogenität der Gruppe von Serumproteinen: zu ihr gehören neben Albumin und Pseudocholinesterase auch Lipoproteine, Entzündungsproteine wie C-reaktives Protein und Immunglobuline, sodass der Gesamtproteinwert deutlich mehr Schwankungen unterlegen ist.

7.2.2. Aszitesgrad

Ein signifikanter, unabhängiger Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität schien in unserer Studie der Parameter Aszites zu sein. Aszites stellt eine der häufigsten Komplikationen bei fortgeschrittenen Lebererkrankungen dar (Volk et al., 2012, Planas et al., 2006). Das Mortalitätsrisiko von Patienten mit Aszites ist dabei deutlich erhöht, wobei 15

Prozent der erkrankten Patienten innerhalb eines Jahres, 44 Prozent innerhalb der nächsten fünf Jahre versterben (Somsouk et al., 2011, Groszmann und Wongcharatrawee, 2004, Planas et al., 2006). Aszites tritt häufig dann auf, wenn sich bereits eine portale Hypertension entwickelt und somit ein fibrotischer Umbau der Leber eingesetzt hat und es gleichzeitig zu einer verminderten renalen Natriumausscheidung kommt (Ripoll et al., 2007). Marchesini et al. konnten Aszites als unabhängigen Risikofaktor für eine verminderte Lebensqualität identifizieren, was mit den Ergebnissen unserer Studie übereinzustimmen scheint (Marchesini et al., 2001). Saab et al. zeigten, dass der Aszitesgrad Vorhersagewerte für den Score-Wert des Chronic Liver Disease Questionnaire, deutsche Version geben konnte (Saab et al., 2005). Dabei scheint ein hoher Aszitesgrad durch das Auftreten gastrointestinaler Beschwerden, wie zum Beispiel abdominellen Schmerzen, Obstipation, Ess- und Verdauungsstörungen und Belastungsdyspnoe vor allem die physische Gesundheit zu beeinträchtigen (Arguedas et al., 2003, Kalaitzakis et al., 2006). Patienten mit Aszites sind zudem häufiger von Immobilität betroffen und haben ein erhöhtes Sturzrisiko (Sola et al., 2012). Zusätzlich signifikante Unterschiede waren scheinbar in den Bereichen Müdigkeit, systemische Symptome, Aktivität und Sorgen nachweisbar, womit auch ein signifikanter Einfluss auf die psychische Gesundheit annehmbar ist. Therapeutische Maßnahmen im Rahmen des Aszitesmanagements werden von einer Vielzahl der Patienten zudem als quälend empfunden, sodass Patienten mit Aszites sowohl durch das Symptom als solches, als auch durch die sich anschließenden Therapien in ihrer Lebensqualität eingeschränkt werden. Die Diagnostik und das Management von Aszites ist daher ein bedeutender Parameter zur Verbesserung der Lebensqualität von Patienten auf der Lebertransplantationswarteliste. Die Erhebung mittels Fragebögen ist zudem einfach und kostengünstig durchzuführen. Es können Patienten somit bereits in früheren Krankheitsstadien detektiert und behandelt werden, sodass das Überleben auf der Transplantationswarteliste in einem stabilen Krankheitszustand und für längere Zeit als bislang möglich wäre. Neben Verbesserung der Lebensqualität wäre bei optimaler Identifikation auch eine Einsparung finanzieller als auch personeller Ressourcen realisierbar (Borges de Santana et al., 2014).

7.2.3. Alter und Geschlecht

In unserer Studie schien sich die Gesamtlebensqualität zwischen Männern und Frauen bei vergleichbarer Krankheitsschwere nicht zu unterscheiden. Das Ergebnis korreliert mit den Resultaten vorangehender Studien (Schulz et al., 2008, Hauser et al., 2004b). Ein

scheinbar signifikanter Unterschied ließ sich in unserer Studie nur für den Bereich systemische Symptome finden. Einschränkend sei jedoch erwähnt, dass die aktuelle Studienlage diesbezüglich nicht eindeutig ist und andere Autoren eine verminderte Lebensqualität bei Frauen aufzeigen konnten (Alt et al., 2016, Gao et al., 2012). Ein möglicher Erklärungsansatz ist eine vermehrte Achtsamkeit und ein gesteigertes Gesundheitsbewusstsein von Frauen in Bezug zu ihrem eigenen Körper, aber auch zur Gesundheit ihrer gesamten Familie (Popovic et al., 2015, Gao et al., 2012).

Das Lebensalter schien in dieser Studie keinen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten zu haben. Ältere und jüngere Patienten schienen gleich stark unter den Einschränkungen ihrer Krankheit zu leiden. Dies konnte bereits in anderen Studien nachgewiesen werden (Alt et al., 2016, Souza et al., 2015). Andere Quellen wie beispielsweise Gao et al. berichteten jedoch, dass es einen Zusammenhang zwischen Alter der Patienten und Lebensqualitätsscore gab: ein höheres Lebensalter war dabei Hinweis auf eine verminderte Lebensqualität, was insbesondere mit dem Vorliegen von mehr Komorbiditäten assoziiert war (Gao et al., 2012). Es sollte an dieser Stelle darauf hingewiesen werden, dass möglicherweise widersprüchliche Angaben aufgrund einer unterschiedlichen Alterszusammensetzung innerhalb der Studienpopulationen entstehen. Bei uns stellte die Gruppe der über 65-Jährigen lediglich 7,7 Prozent der Gesamtkohorte dar, sodass die einzelnen Kohorten nur schlecht miteinander vergleichbar sind.

7.2.4. Ätiologie

In einer von Marchesini et al. veröffentlichten Studie konnte kein Zusammenhang zwischen dem Gesundheitsstatus der Patienten und deren Krankheitsätiologie festgestellt werden (Marchesini et al., 2001). Wir konnten in unserer Studienpopulation ebenfalls keine Unterschiede zwischen den verschiedenen Krankheitsentitäten feststellen. Man kann annehmen, dass demzufolge weniger die Ursache als vielmehr der Grad der Einschränkung einen Einfluss auf das aktuelle Befinden des Patienten hat. Perez-San-Gregorio et al. beispielsweise konnten zeigen, dass Patienten im Zirrhosestadium der Erkrankung, generell eine schlechtere Lebensqualität hatten als Nichtzirrhotiker (Perez-San-Gregorio et al., 2012). Es sei außerdem darauf hingewiesen, dass einzelne ätiologische Subgruppen häufiger im Mittelpunkt der Untersuchungen stehen als andere (Gutteling et al., 2007).

7.2.5. Spontane bakterielle Peritonitis

Patienten mit bakterieller Peritonitis können klinisch sowohl Zeichen einer lokalen (gespanntes Abdomen, Peritonismus) als auch systemischen Infektion, zum Beispiel mit Fieber sowie eine verminderte Leberfunktion aufweisen (Rimola et al., 2000). Teilweise entwickeln die Betroffenen auch eine Hepatische Enzephalopathie, ein Nierenversagen oder gastrointestinale Blutungen (Rimola et al., 2000). In unserer Studienkohorte gaben lediglich zehn Prozent der Teilnehmer an, mindestens einmal an einer spontanen bakteriellen Peritonitis erkrankt zu sein, sodass kaum allgemeingültige Aussagen bei Auswertung unseres Studienkollektivs getroffen werden können. Da nahezu alle Patienten mit Spontan Bakterieller Peritonitis jedoch eine schwere Einschränkung des Allgemeinbefindens erfahren und eine diagnostische Aszitespunktion sowie eine meist stationäre Antibiotikatherapie erhalten, kann angenommen werden, dass diese Patienten unter einer eingeschränkten Lebensqualität sowohl in psychischen als auch physischen Bereichen leiden (Rimola et al., 2000).

7.2.6. Ösophagusvarizen

Ösophagusvarizenblutungen zählen zur häufigsten zum Tode führenden Komplikation bei Leberzirrhose mit einer Mortalitätsrate von circa 20 Prozent (North Italian Endoscopic Club for the S.; and Treatment of Esophageal V., 1988). Dabei konnte gezeigt werden, dass ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Ösophagusvarizen und der Krankheitsschwere der Lebererkrankung besteht (Merli et al., 2003). Einen Zusammenhang zur aktuellen Lebensqualität schien in unserer Studie nicht zu bestehen. Man kann allerdings annehmen, dass eine stattgehabte Osöphagusvarizenblutung die Lebensqualität der Patienten stark einschränkt. Zum einen da es sich um ein vital bedrohliches, akut auftretendes Ereignis mit hohem Blutverlust handelt, das viele Patienten ängstigt. Zum anderen ist in fast allen Fällen eine akutstationäre Behandlung mit gegebenenfalls Ligaturtherapie oder Sklerosierung der Varizen und eventuell Behandlung auf Intensivstation notwendig (Banares et al., 2002, Olson et al., 2011). Teilnehmer unserer Studie berichteten zwar in 30 Prozent der Fälle über eine vorangegangene Ösophagusvarizenblutung, da unser Fragebogen die Lebensqualität der letzten zwei Wochen erfasst, ist es jedoch möglich, dass Blutungen, die vorher stattfanden, keinen Einfluss auf die momentane Lebensqualität unserer Patienten hatten. Zudem ist die hohe Letalitätsrate ein Limitationsfaktor bei der Untersuchung der Lebensqualität bei Patienten

mit Ösophagusvarizenblutungen.

7.2.7. Ikterus

Unter einem Ikterus litten circa 70 Prozent unserer Patienten. Ein Zusammenhang zur aktuellen Lebensqualität schien dabei nicht zu bestehen. Dies lässt sich möglicherweise dadurch erklären, dass ein Ikterus bereits ab einem Serumbilirubinwert von 2mg/dl an den Augen, beziehungsweise 3mg/dl an der Haut sichtbar ist. Anschließend kann klinisch jedoch keine weitere Differenzierung zwischen dem Grad der Hyperbilirubinämie getroffen werden. Dies lässt sich bestätigen anhand der Tatsache, dass ein Ikterus keine Vorhersage bezüglich der dynamisch ermittelten Leberfunktion gemessen mittels LiMAX- und Indocyaningrün-Test erlaubte. Die Cholestase bewirkt jedoch, dass die Patienten häufiger über quälenden Pruritus berichten, der assoziiert ist mit einer milden Hepatischen Enzephalopathie und Muskelkrämpfen, wobei Juckreiz und Muskelkrämpfe einen signifikanten, negativen Einfluss auf die Lebensqualität von Leberzirrhotikern hatten (Marchesini et al., 2001).

7.2.8. Serumnatrium

In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass eine Hyponatriämie mit einer erhöhten Morbidität, mehr neurologischen Komplikationen und einem reduzierten Überleben auch nach einer Lebertransplantation assoziiert ist (Biggins et al., 2005, Londono et al., 2007, Kim et al., 2008, Londono et al., 2006, Ruf et al., 2005). Tasdemir et al. beispielsweise wiesen nach, dass eine Hyponatriämie ein signifikanter Risikofaktor für Mortalität bei chronisch leberkranken Patienten ist (Tasdemir et al., 2015). In einer anderen Studie von Sola et al. konnte gezeigt werden, dass die Lebensqualität bei Patienten mit Natriumwerten unter 130 mmol/l signifikant erniedrigt war (Sola et al., 2012).

Bei Untersuchung unserer Studienkohorte ergab sich ein ähnliches Ergebnis, wobei vor allem Patienten unter 130 mmol/l Natriumserumgehalt eine deutlich verminderte allgemeine Lebensqualität zu haben schienen. Sie zeigten weiterhin eine hochsignifikante Verminderung ihrer Lebensqualität im Bereich Müdigkeit. Ursache hierfür könnte die chronische systemische Hypoosmolarität sein, die zu Hirnfunktionsstörungen führen kann und welche bei Korrektur des Natriumwertes häufig mit einer Verbesserung der Symptome einhergeht (Ahluwalia et al., 2015). Eine Hyponatriämie ist zudem mit Entstehung, Progredienz und wiederholtem Auftreten von Komplikationen wie einer hepatischen

Enzephalopathie und Aszites assoziiert und kann somit als negativer Prädiktor angesehen werden (Boyer, 2010, Hassan und Abdel Rehim, 2015, Gines et al., 1993). Untersuchungen ergaben, dass die Berücksichtigung des Serumnatriumwert im MELD-Natrium-Score, bessere Vorhersagen bezüglich der Lebensqualität treffen kann als der MELD-Score allein (Alt et al., 2016).

7.2.9. Hämoglobin

Eine verminderte Hämoglobinkonzentration schien bei den Patienten unserer Studie mit einer erniedrigten Leberfunktion zu korrelieren. Diese Beobachtung konnte im Rahmen vieler anderer Studien bereits nachgewiesen werden (Kimber et al., 1965, Ohki et al., 1988, Intragumtornchai et al., 1998). Gleichzeitig schien, wie auch andere Autoren vor uns zeigten, ein verminderter Hämoglobinwert ein Prädiktor für eine verminderte Lebensqualität zu sein (Les et al., 2010, Parkash et al., 2012). An dieser Stelle sollte jedoch zunächst darauf hingewiesen werden, dass Patienten mit chronischen Krankheiten per se häufiger niedrigere Hämoglobinwerte aufweisen als Gesunde, wie bereits für chronisch herz- und nierenkranke Patienten nachgewiesen werden konnte (Silverberg et al., 2000, Druke et al., 2006).

Bei chronisch leberkranken Patienten gibt es verschiedenste Ursachen für einen verminderten Hämoglobingehalt: an erster Stelle sei hierbei die portale Hypertension genannt. Diese führt zu einem Hypersplenismus, wodurch eine verminderte Lebensdauer der Erythrozyten und eine Anämie resultieren kann (Gonzalez-Casas et al., 2009, Aster, 1966). Der portale Hochdruck begünstigt zudem die Ausbildung von Umgehungskreisläufen, wobei eine Ruptur beispielsweise von Ösophagusvarizen zu einem akuten Blutverlust und einer akuten Hypohämoglobinämie führen kann (Gonzalez-Casas et al., 2009). Eine verminderte plasmatische Gerinnung, durch Minderproduktion von Gerinnungsfaktoren, führt zusätzlich zu Verlängerung der Blutungszeit (Reverter, 2006). Für Patienten unserer Studie, wobei die Hälfte der Studienteilnehmer an einer ethyltoxischen Leberzirrhose litt, kommt als mögliche Ursache außerdem eine Mangelernährung im Sinne einer verminderten Vitamin-B12- und Folsäureaufnahme als Ursache der Anämie in Frage (Klipstein und Lindenbaum, 1965, Lewis et al., 2007).

7.2.10. Thrombozyten

Zu einer der häufigsten Veränderungen im Blutbild von chronisch leberkranken Patienten gehört eine Thrombozytopenie (Qamar et al., 2009, Torres-Valadez et al., 2017, Lackner et al., 2005). Sie tritt mit einer Häufigkeit von bis zu 78 Prozent auf und entsteht meist wie auch eine Hypohämoglobinämie als Resultat einer portalen Hypertension mit sekundärer Splenomegalie (Bashour et al., 2000, Giannini, 2006). Weitere pathophysiologische Ursachen sind ein Mangel des Wachstumsfaktors Thrombopoetin, Knochenmarksuppression durch Alkoholkonsum oder virale Hepatitiden sowie autoimmunkomplex-vermittelte Prozesse ähnlich einer idiopathisch thrombozytopenischen Purpura (Giannini und Savarino, 2008, Gangireddy et al., 2014). Auch die Patienten dieser Studie zeigten eine deutlich verminderte Thrombozytenanzahl von durchschnittlich 108 Thrombozyten pro Nanoliter. Eine Korrelation zwischen Leberfunktion und Thrombozytenanzahl konnte dabei jedoch nicht nachgewiesen werden. Bereits andere Autoren versuchten Rückschlüsse von der Thrombozytenanzahl auf die Leberfunktion zu ziehen, zum Beispiel mit Hilfe des einleitend vorgestellten APRI- Tests. In einer Metaanalyse aus dem Jahr 2011 geht jedoch hervor, dass eine Fibrose nur mit 78 prozentiger Spezifität beziehungsweise 76 prozentiger Sensitivität sicher vorhergesagt werden konnte, sodass 25 Prozent der Patienten unzureichend diagnostiziert wurden (Lin et al., 2011).

Auch auf die Lebensqualität der Patienten war kein Einfluss erkennbar. Patienten mit niedrigen Thrombozytenwerten (unter 150.000/nl) gaben eine ähnlich gute beziehungsweise schlechte Lebensqualität an, wie Patienten mit leicht erniedrigten oder normalen Werten. Generell kann man feststellen, dass Lebensqualität und Thrombozytopenie nicht in einem unmittelbaren Zusammenhang stehen. Die meisten Patienten sind bezüglich des Thrombozytenmangels zunächst asymptomatisch bzw. bemerken nur leichte Symptome, wie Teleangiektasien oder petechiale Einblutungen (George, 2000). Anzunehmen ist daher, dass diese Hautveränderungen zwar für die Patienten sichtbar sind, aber zu keiner oder einer geringen Einschränkung der Lebensqualität führen. Erst bei einer starken Verminderung der Thrombozytenanzahl unter 10000-20000/nl kommt es zu einem erhöhten spontanen Blutungsrisiko, wovon lediglich ein Prozent aller chronisch leberkranken Patienten betroffen sind (George, 2000, Afdhal et al., 2008).

7.2.11. INR

Im Vergleich mit vorangegangenen Untersuchungen konnten wir in unserer Studie bestätigen, dass es eine signifikante Korrelation zwischen Leberfunktion und INR-Wert zu geben scheint (Rochling, 2001, Robert und Chazouilleres, 1996). Ein erhöhter INR-Wert war Zeichen einer verminderten Leberfunktion in LiMAX- und Indocyaningrün-Test. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen der aktuellen Lebensqualität im CLDQ-D dieses Studienkollektivs und dem INR-Wert schien jedoch nicht zu existieren. Dies stimmt mit dem Ergebnis überein, dass die Lebensqualität und die Leberfunktion dieses Studienkollektivs nicht signifikant korrelieren zu scheinen (siehe Punkt 5.2.14.). Der INR, als Marker der Gerinnung, insbesondere prokoagulatorischer Faktoren, wird häufig zur Einschätzung eines möglichen Blutungsrisikos genutzt. Wie in Punkt 5.2.6. erläutert, ist die Erfassung stattgehabter Blutungen, wobei es sich in den meisten Fällen um Ösophagusvarizenblutungen handelt, jedoch im Rahmen des Lebensqualitätsassessments erschwert. In vorangegangenen Studien konnte gezeigt werden, dass der INR kein suffizienter Parameter zur Vorhersage des Blutungsrisikos bei chronisch leberkranken Patienten ist (Northup und Caldwell, 2013). Ein möglicher Erklärungsansatz ist die verminderte Produktion sowohl pro- als auch antikoagulatorische Faktoren, wobei antikoagulatorische Faktoren, wie beispielsweise Protein C, in gängigen laborparametrischen Messverfahren nicht bestimmt werden (Northup und Caldwell, 2013, Northup und Reutemann, 2018). Zudem ist der INR-Wert häufig nicht an Patienten mit Lebererkrankungen angepasst, da als Referenz Assays von Patienten mit Vitamin-K-Antagonisten dienen, weshalb einige Autoren einen leberspezifischen INR-Wert fordern (Tripodi et al., 2007, Trotter et al., 2004).

In einer Studie von Lisman et al. konnte außerdem gezeigt werden, dass die laborparametrische Bestimmung des INR-Wertes eines Patienten erheblichen Schwankungen unterliegt. Dies führte zu Schwankungen des MELD-Scores um bis zu zwölf Punkten (Lisman et al., 2008).

7.2.12. Kreatinin

Obwohl auch Kreatinin Bestandteil des MELD- und MELD-Natrium-Scores ist, konnten wir scheinbar keinen Zusammenhang zwischen Kreatinin und der quantitativen Leberfunktion feststellen. Kreatinin, als Produkt des Muskelstoffwechsels, wird normalerweise in einer relativ konstanten Konzentration mit dem Urin ausgeschieden (Blasco et al., 2014). Bei

vielen Zirrhotikern kommt es in fortgeschrittenen Krankheitsstadien jedoch zur Ausbildung eines hepatorenenalen Syndroms, wobei eine periphere Vasodilatation und Minderperfusion in der Nierenrinde zu Oligurie und einer verminderten Kreatininausscheidung führt (Egerod Israelsen et al., 2015). Das hepatorenale Syndrom tritt häufig erst bei Patienten im Endstadium der Lebererkrankung auf und ist mit therapierefraktärem Aszites assoziiert, welcher häufig mit einem transjugulären portosystemischen intrahepatischen Shunt behandelt wird (Hartleb und Gutkowski, 2012). Malinchoc et al. entwickelten den MELD-Score ursprünglich, um das Überleben von eben diesen Patienten, welche einen transjugulären, portosystemischen, intrahepatischen Shunt erhielten, vorherzusagen (Malinchoc et al., 2000). Viele Patienten, die in dieser Studie teilnahmen, waren zumeist bereits schwer krank: Über 50 Prozent wurden in Child-Pugh-Stadium C eingeordnet (Malinchoc et al., 2000). In unserer Studienkohorte waren es lediglich nur 35 Prozent der Teilnehmer. Nur 28 Prozent unserer Studienkohorte wurden mittels eines transjugulären portosystemischen intrahepatischen Shunts behandelt. Die geringere Krankheitsschwere könnte daher Grund für die fehlende Korrelation zwischen Lebensqualität und Kreatinin erklären. Der Serumkreatininspiegel unterliegt zudem einer Vielzahl an Einflüssen und wird beeinträchtigt durch Mangelernährung und den Verlust an Muskelmasse, ein häufiges Problem bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung (Sherman et al., 2003). Zur besseren Beurteilung hat sich die Bestimmung von Cystatin C erwiesen, welches Nierenschädigungen im Rahmen eines hepatorenenalen Syndroms zuverlässiger vorhersagen kann, als Kreatinin. Cystatin C wird von allen kernhaltigen Zellen des Körpers produziert und lediglich über die Niere ausgeschieden (Gerbes et al., 2002). Es unterliegt somit geringeren Schwankungen und ist nicht von der Gesamtmuskelmasse abhängig. Für anschließende Betrachtungen sollte dieser Parameter in Zukunft berücksichtigt werden.

7.2.13. Indirekte Leberfunktionsparameter (Bilirubin, AP, AST, ALT, GGT)

In unserer Studie konnten wir Korrelationen zwischen Bilirubin-, Gammaglutamyltransferase- und Alaninaspartattransferasewerten und der quantitativ gemessenen Leberfunktion gemessen mit Hilfe von LiMAX und Indocyaningrün-Test nachweisen. Dies stimmt mit den Ergebnissen vorangehender Untersuchungen überein (Zipprich et al., 2010, Stauber et al., 2009, Malinowski et al., 2014). Eine Korrelation zwischen Lebensqualität von Patienten auf der Transplantationswarteliste und Leberfunktionsparametern bestand jedoch scheinbar nicht. Andere Autoren vor uns, wie

zum Beispiel Afsar et al. kamen zu ähnlichen Ergebnissen: die Lebensqualität von Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung ist weniger assoziiert mit der laborparametrisch gemessenen Krankheitsschwere, als vielmehr mit klinischen Symptomen von beispielsweise Anämie, Malnutrition oder Depression (Afsar et al., 2009). Viele der indirekten Leberfunktionsparameter sind nicht leberspezifisch und können auch bei Hämolyse, Karzinomen oder posthepatischen Gallengangsverschlüssen erhöht sein. Zum anderen kann, wie bereits an anderer Stelle erläutert, ein fibrotischer Umbau der Leber für lange Zeit kompensiert werden, sodass es zwar bereits zu einer Erhöhung der Leberparameter kommt, die Patienten jedoch noch keine unmittelbaren Krankheitsfolgen spüren.

7.2.14. LiMAx-/Indocyaningrün-Test

Die Leberfunktion von Patienten auf der Lebertransplantationswarteliste gemessen mit Hilfe des LiMAx- und Indocyaningrün-Test ist mit mehreren, indirekten Messgrößen der aktuellen Leberleistung und klinischen Scores assoziiert. Bereits in vorangegangenen Studien konnte nachgewiesen werden, dass der LiMAx- und Indocyaningrün-Test eine gute Möglichkeit ist, um die Leberleistung bei Leberzirrhotikern zu bestimmen (Malinowski et al., 2014, Stremmel et al., 1992). In unserer Studie bei Patienten auf der Transplantationswarteliste konnten diese Ergebnisse in ähnlicher Weise reproduziert werden.

Eine Korrelation zwischen LiMAx- und Indocyaningrün-Test und der aktuellen Lebensqualität konnte jedoch nicht gezeigt werden. Dies spiegelt die Diskrepanz zwischen objektiv gemessener Lebensqualität und subjektiver, krankheitsbedingter Einschränkung der Lebensqualität wider. Gleichzeitig belegt es die Annahme, dass das momentane Wohlbefinden beziehungsweise das kognitive und körperliche Leistungsvermögen der Patienten nicht mittels qualitativer und quantitativer Leberfunktionsparameter gemessen werden kann (Mells et al., 2013).

7.2.15. MELD- und Child-Pugh Score

Child-Pugh-Score, MELD- und MELD-Natrium-Score dienen, wie bereits beschrieben, zur Einschätzung der Krankheitsschwere bei Patienten mit fortgeschrittenen, chronischen Lebererkrankungen. Dabei konnten wir nachweisen, dass eine negative Korrelation zwischen den ermittelten Bewertungsscores und dem Grad der Einschränkung der

Leberfunktion besteht: die Ergebnisse des Child-Pugh-Score, MELD und MELD-Natrium-Score waren umso höher, desto niedriger die Ergebnisse im LiMAX und Indocyaningrün-Test ausfielen. Dies erscheint nachvollziehbar, da die Leberleistung mit zunehmender Krankheitsschwere abnimmt. Bei Betrachtung der Lebensqualität kommt man zu anderen Ergebnissen: Hierbei zeigte sich eine Korrelation zwischen Child-Pugh-Score und MELD-Natrium-Score nicht jedoch zum MELD-Score. Wie bereits andere Autoren beschrieben, korrelierte der MELD-Score auch in dieser Studie nicht mit der aktuell ermittelten Lebensqualität von Patienten auf der Transplantationswarteliste (Saab et al., 2005, Souza et al., 2015, Benzing et al., 2016, Derck et al., 2015).

Da die Priorität bezüglich der Organvergabe jedoch mittels MELD-Score festgelegt wird, kann eine Fehlbeurteilung der Lebensqualität und der Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten auf der Lebertransplantationswarteliste resultieren (Kanwal et al., 2009). Grundlegend bietet der MELD-Score zwar eine gute Möglichkeit um die Krankheitsschwere von Patienten auf der Lebertransplantationswarteliste vorherzusagen: Die Sensitivität beziehungsweise Spezifität der 30-Tages-Mortalität bei Patienten mit einem MELD-Score von über elf Punkten liegt bei 86 beziehungsweise 81 Prozent (Sheth et al., 2002). Komplikationen, die im Rahmen der Erkrankung auftreten werden jedoch, anders als beim Child-Pugh-Score, nicht berücksichtigt. Patienten, die demzufolge unter Komplikationen der Lebererkrankung leiden, können einen niedrigen MELD-Score haben, insgesamt jedoch eine stärker verminderte Lebensqualität besitzen, als Patienten ohne Komplikationen aber insgesamt höherem MELD-Score (Zhang et al., 2012). Besonders häufig davon betroffen, sind scheinbar Patienten mit niedrigen MELD-Scores (insbesondere Patienten mit einem Score unter 21 Punkten) und gleichzeitig auftretender Aszites. Der MELD-beziehungsweise MELD-Natrium-Score wurde bei diesen Patienten um 4,7 bzw. 3,5 Punkte unterschätzt (Somsouk et al., 2011, Prohic et al., 2016).

Der MELD-Score trifft somit insgesamt lediglich Aussagen über die Notwendigkeit einer Lebertransplantation. Eine Aussage über die Erfolgswahrscheinlichkeit der Transplantation, auch unter Berücksichtigung der patienteneigenen Faktoren, sowie der Lebensqualität kann jedoch nicht getroffen werden (Schlitt et al., 2011). Hieraus wiederum könnte sich eine Unter- oder Fehlversorgung und letztendlich durch nicht berücksichtigte Krankheitskomplikationen erhöhte Mortalitätsrisiken entwickeln (Obradovic et al., 2017).

Bereits mehrere Autoren haben sich mit Verbesserungsvorschlägen in Bezug auf den MELD-Score befasst. In einer Studie von Carey et al. beispielsweise wurde die 6-Minuten-

Gehstrecke als prognostisches Kriterium für die physische Lebensqualität von Patienten auf der Transplantationsliste identifiziert. Dabei hatten insbesondere Patienten mit einer Gehstrecke unter 250 Metern ein erhöhtes Risiko auf der Transplantationsliste zu versterben (Carey et al., 2010). Andere Autoren evaluierten den Parameter Gebrechlichkeit bei chronisch leberkranken Patienten und zeigten, dass er als Prädiktor für eine verminderte physiologische Leistungsfähigkeit, eine reduzierte Stressantwort und letztendlich eine verminderte Lebensqualität gewertet werden konnte (Chang et al., 2012, Kanwar et al., 2013, Masel et al., 2009, Fried et al., 2001). Eine Verbesserung des MELD-Scores zur Einschätzung der Krankheitsschwere und des Mortalitätsrisikos hat sich bereits durch Berücksichtigung des Serumnatriumwertes ergeben. In einer Studie von Ruf et al. konnte nachgewiesen werden, dass der Serumnatriumwert ein sicherer und zeitig ansteigender Parameter für renale Dysfunktionen bzw. Blutzirkulationsstörungen bei chronisch Leberkranken ist (Ruf et al., 2005). Der MELD-Natrium-Score zeigt eventuell deshalb eine stärkere Korrelation zur aktuellen Lebensqualität als der MELD-Score, da der Natriumwert bei fortgeschrittener Lebererkrankung nachgewiesenermaßen eher abfällt und renale Veränderungen zeitiger anzeigt, als beispielsweise der Kreatininwert ansteigt. Der MELD-Natrium-Wert bietet daher eine verbesserte Prognose bezüglich des Mortalitätsrisikos chronisch leberkranker Patienten auf der Transplantationswarteliste (Ruf et al., 2005, Zhang et al., 2016, Amieva-Balmori et al., 2015, Biggins et al., 2006). Besser als der MELD-Score kann jedoch scheinbar der Child-Pugh-Score die aktuelle Lebensqualität von Patienten vorhersagen, da er klinische Komplikationen wie Aszites und hepatische Enzephalopathie berücksichtigt (Marchesini et al., 2001, Hauser et al., 2004a, Sumskiene et al., 2006). Nachteilig bei Anwendung des Child-Pugh-Scores ist die subjektive Erfassung der eben genannten klinischen Parameter sowie die Beeinflussung durch Parazentese, Diuretika- und Lactulose-therapie (Peng et al., 2016).

Wie andere Autoren vor uns bereits feststellten, ist es schwierig den Einfluss der aktuellen Leberfunktion auf die Lebensqualität von chronisch leberkranken Patienten zu erfassen, da ein einheitliches Instrument zur Feststellung aller Bereiche der Lebensqualität fehlt beziehungsweise noch nicht alle Faktoren, welche einen Einfluss auf die Lebensqualität haben, bekannt sind (Les et al., 2010). Festzuhalten bleibt jedoch, dass die objektiv ermittelte Krankheitsschwere nicht zwangsläufig mit der subjektiven Lebensqualität des einzelnen Patienten übereinstimmt und aufgrund dessen weiterhin nach Verbesserungen der bewährten Assessmentverfahren gesucht werden sollte.

7.2.16. Mortalität und Lebensqualität

Die Mortalität von Patienten auf der Lebertransplantationswarteliste im Beobachtungszeitraum von sechs Monaten betrug circa zehn Prozent. Dies stimmt mit den Daten anderer Autoren überein, wobei die Mortalität zwischen zehn bis zwölf Prozent betrug (San Juan und Cortes, 2011, Kim et al., 2006). Eine Korrelation zwischen Lebensqualität und Mortalität konnte in unserer Studie, wie auch andere Autoren beschrieben, nicht nachgewiesen werden (Derck et al., 2015). Die Überlebensanalyse ergab MELD-Natriumwert, Natriumwert, Albumin- und Pseudocholinesterasewert als mögliche prognostische Faktoren auf das Überleben von Patienten auf der Transplantationswarteliste sechs Monate nach Studieneinschluss. Einschränkend sei an dieser Stelle auf die geringe Fallzahl verstorbener Patienten im Beobachtungszeitraum von sechs Monaten und eine ungleiche Patientenzahl innerhalb der untersuchten Subgruppen hingewiesen. Die genannten sind jedoch gute Kandidaten, um sie in weiteren Studien zu untersuchen.

Zusammengefasst kann gesagt werden, dass der MELD-Score weiterhin eine gute Möglichkeit bietet, um das Risiko für Mortalität und den Erfolg einer Transplantation vorherzusagen. Trotz der im vorangehenden Punkt erläuterten Einschränkungen erscheint es auch weiterhin sinnvoll am MELD-Score festzuhalten, da er eine objektive Möglichkeit zur Einschätzung der Krankheitsschwere bietet (Wiesner et al., 2001). Zur besseren Beurteilung der Mortalität sollte der MELD-Score zukünftig Parameter der physischen und psychischen Lebensqualität berücksichtigen (Saab et al., 2005).

7.3. Chancen des Lebensqualitätsassessments

Die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist ein Thema zunehmender Relevanz. Mit Hilfe des wissenschaftlichen Fortschritts innerhalb der letzten Jahrzehnte ist es zurzeit möglich die Krankheitsprogression einer chronischen Lebererkrankung aufzuhalten. Eine Heilung ist jedoch häufig nicht möglich, sodass die Anzahl an Patienten mit chronischen Lebererkrankungen steigend ist (Udompap et al., 2015). Hinzu kommt, dass Patienten mit chronischen Lebererkrankungen zunehmend älter werden und eine Vielzahl von Komorbiditäten aufweisen, welche es neben der eigentlichen Grunderkrankung zu berücksichtigen und zu managen gilt (Kim et al., 2015). Die adäquate und für den Patienten gewinnbringende Verlängerung der Lebenszeit mit möglichst langer Erhaltung des Funktionszustandes ist daher zunehmend Ziel in der Versorgung chronisch

kranker, multimorbider Patienten, so auch bei Patienten auf der Lebertransplantationswarteliste (Larson und Curtis, 2006). Die Erfassung der Lebensqualität liefert hierbei insgesamt eine gute Möglichkeit, um Angriffspunkte zur verbesserten Versorgung dieser Patienten aufzuzeigen. Nachgehend sollen einige dieser positiven Aspekte näher diskutiert werden:

Die Möglichkeit zur individualisierten Therapieoptimierung bei Behandlung chronisch leberkranker Patienten kann nachgewiesenermaßen die Arzt-Patientenbeziehung und die Compliance der Patienten stärken. Sie findet sich wieder im Konzept des Empowerment, wobei das selbstbestimmte Handeln eines jeden Patienten in Bezug auf seine Krankheit gestärkt werden soll (Barr et al., 2015, Alvarez-Maestro et al., 2014). Es besteht somit die Möglichkeit im Rahmen von evidenzbasierten Handlungsrichtlinien den jeweiligen Nutzen für den einzelnen Patienten unter Berücksichtigung seiner aktuellen Lebenssituation und aller für die gesundheitsbezogene Lebensqualität relevanten Dimensionen zu hinterfragen. Mit Hilfe eines gezielten Lebensqualitätsassessments kann somit eine effiziente Risiko-Nutzen-Abwägung bezüglich bestimmter Behandlungsmaßnahmen erfolgen. Gleichzeitig bietet die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität die Chance, Behandlungsleitlinien zu implementieren und zu evaluieren (Fischer et al., 2015). Mit Hilfe der Ermittlung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität kann somit eine Qualitätssicherung auch bestehender Behandlungsabläufe erfolgen (Bullinger, 2014). Die Verbesserung der Lebensqualität von Patienten auf der Transplantationswarteliste sollte daher neben Senkung der Mortalität und Morbidität eines der wichtigsten Therapieziele bei Behandlung chronisch leberkranker Patienten sein.

Ein weiterer positiver Benefit besteht in der Möglichkeit psychometrische Fragebögen, wie den Chronic Liver Disease Questionnaire, als Screeningmethode für Komplikationen, welche im Rahmen der chronischen Lebererkrankung auftreten, einzusetzen und diese somit früher identifizieren zu können. Dies bietet die Chance Patienten mit chronischen Lebererkrankungen eventuell eher und gezielter behandeln zu können. In Studien an Patienten mit Tumorerkrankungen konnte bereits gezeigt werden, dass anhand bestimmter Parameter der Lebensqualität, die Überlebensdauer von Patienten abgeschätzt werden konnte (Quinten et al., 2014). Denn wie wir bestätigen konnten und andere vor uns bereits bewiesen: Krankheitsschwere und aktuelle Lebensqualität korrelieren nicht zwangsläufig miteinander: der subjektiv, empfundene Gesundheits- beziehungsweise Krankheitsstatus stimmt nicht mit dem objektiv, biomedizinisch ermitteltem Organfunktionsstatus überein

(Bullinger, 2014).

Zusammenfassend lässt sich also feststellen: Die Erhebung der Lebensqualität mit Hilfe von Fragebögen bietet eine gute Möglichkeit, um einen Eindruck der Lebensqualität von Patienten auf der Lebertransplantationswarteliste zu erhalten und hat in den letzten Jahren einen immer wichtigeren Stellenwert eingenommen (Lohr, 1992, Detmar et al., 2002, Velikova et al., 2004, Marchesini et al., 2001). Es ist eine einfache, schnelle und kostengünstige Methode, die je nach Gesundheitszustand des Patienten selbstständig beziehungsweise unter Mithilfe von Angehörigen oder anderen Hilfspersonen durchgeführt werden kann. Insbesondere für chronisch kranke Patienten, die regelmäßig zu Folgeuntersuchungen kommen, kann es als Verlaufsparemeter zur Beurteilung des bestehenden Therapiekonzeptes genutzt werden. Insgesamt zeichnet sich eine gute Patientenversorgung demzufolge nicht nur durch ein verlängertes Überleben sondern auch durch eine nachweisliche Verbesserung des physischen und psychischen Wohlbefindens aus (McNeil et al., 1981). Mehrere Studien konnten nachweisen, dass Probleme und Ängste von Patienten somit besser und früher identifiziert werden konnten (Rubenstein et al., 1995). Gleichzeitig hatte man eher die Möglichkeit zur individuellen Behandlung, wodurch sich die Arzt-Patienten-Beziehung und die Compliance der Patienten verbesserte (Rubenstein et al., 1995, Ong et al., 2000, Taenzer et al., 2000). Das Outcome vieler Patienten mit Leberzirrhose wird demnach nicht nur durch die Qualität der medizinischen Behandlung an sich, sondern auch durch die Möglichkeit Zugang zu medizinischer Hilfe zu erhalten und durch das psychosoziale Umfeld des Patienten bestimmt (Loria et al., 2013).

7.4. Grenzen des Lebensqualitätsassessments

Neben dem vorangehend geschilderten positiven Benefit des Lebensqualitätsassessments, gibt es jedoch auch eine Reihe von Einschränkungen im Rahmen der Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten auf der Lebertransplantationswarteliste, welche an dieser Stelle diskutiert werden sollen.

An erster Stelle zu nennen ist hierbei die Validität, Reliabilität und Anwendbarkeit von Messinstrumenten im Sinne von psychometrischen Testverfahren (Hays et al., 1993). Um ein möglichst exaktes und genaues Messergebnis erzielen zu können, welches eine zuverlässige Einschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erlaubt, ist eine möglichst große Stichprobengröße notwendig. Dies bedeutet, dass innerhalb eines Fragebogens mehrere Fragen für eine Domäne der gesundheitspezifischen

Lebensqualität enthalten sein müssen. Durch eine zunehmende Länge des psychometrischen Tests, kann jedoch die Aufmerksamkeit beim Beantworten der Fragebögen sinken. Insbesondere in der Gruppe der chronisch leberkranken Patienten sind hierbei erhebliche Einschränkungen aufgrund von Aufmerksamkeitsdefiziten und Konzentrationsstörungen zu erwarten.

Ein Nachteil bei Erhebung der Lebensqualität ist weiterhin, die eingeschränkte Vergleichbarkeit von Studien untereinander. Zurückzuführen ist dies auf die enorme Vielzahl an Fragebögen, welche aktuell zur Ermittlung der Lebensqualität zur Verfügung stehen. Wie einleitend geschildert, gibt es sowohl allgemein gültige sowie krankheitsspezifische Fragebögen, was eine Vergleichbarkeit kaum möglich macht. Und obwohl der Chronic Liver Disease Questionnaire, deutsche Version, der am häufigsten angewandte Fragebogen zur Einschätzung der Lebensqualität bei chronisch leberkranken Patienten ist, gibt es eine Vielzahl weiterer Fragebögen, welche die Lebensqualität bei chronisch leberkranken Patienten erfassen, wie der Hepatitis Quality of Life Questionnaire, der Liver Disease Quality of Life Questionnaire oder der Liver Disease Symptom Index 2.0 (Bayliss et al., 1998, Gralnek et al., 2000, van der Plas et al., 2004). Dies macht eine Vergleichbarkeit zwischen den Studien schwierig, sodass eine Festlegung auf ein standardisiertes, psychometrisches Testverfahren bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen sinnvoll wäre. Weiterhin konnte in einer Analyse von Bullinger et al. zur Beurteilung der Nutzenbewertung medizinischer Maßnahmen im Hinblick auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen, dass insbesondere krankheitsspezifische Fragebögen im Vergleich zu generischen Fragebögen eine bessere Einschätzung der Nutzenbewertung ergaben und daher häufiger angewandt werden sollten (Bullinger et al., 2015). Andere Autoren empfehlen jedoch die Untersuchung der Lebensqualität sowohl mit einem krankheitsspezifischen als auch einem allgemeinen Lebensqualitätsfragebogen (Younossi et al., 2007). Somit bietet sich die Möglichkeit Vorteile krankheitsspezifischer und generischer Fragebögen zu nutzen und eine möglichst valide Aussage hinsichtlich der aktuellen Lebensqualität zu treffen.

Neben den Einschränkungen im Bereich der psychometrischen Messverfahren ist darauf hinzuweisen, dass bei Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zusätzlich gesundheitsökonomische Aspekte eine Rolle spielen. So wird gegebenenfalls zusätzliches medizinisches Personal beziehungsweise entsprechende Softwareprogramme benötigt, welche die Auswertung der Fragebögen erlauben. Des Weiteren sollte man sich die Frage

stellen, in welchen Abständen die Lebensqualität bei Patienten auf der Lebertransplantationswarteliste erhoben werden sollte, um eine gute und zielgerichtete Versorgung gewährleisten zu können. In zukünftigen Studien sollte im Rahmen von Kosten-Nutzen-Analysen untersucht werden, inwieweit die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität Mehrkosten verursacht oder durch ein engmaschigeres Monitoring Behandlungskosten, beispielsweise von Komplikationen einer Lebererkrankung, reduziert werden können.

7.5. Limitationen

Nachgehend sollen verschiedene limitierende Faktoren dieser Studie diskutiert werden. Als erstes sei die Selektion der Studienteilnehmer genannt: Da die objektive Feststellung der Lebensqualität nur anhand von Fragebögen möglich ist, konnten lediglich Patienten eingeschlossen werden, die in der Lage waren den Fragebogen selbstständig auszufüllen und zurückzuschicken. Dies war bei enzephalopathischen Patienten oder Patienten in einem schwer dekompensiertem Stadium ihrer Erkrankung oftmals nicht möglich. Einige Patienten in sehr schlechter gesundheitlicher Verfassung entfielen daher möglicherweise der Betrachtung. Zu diskutieren ist deshalb weiterhin, inwieweit die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit Hilfe psychometrischer Testverfahren ubiquitär für alle Patienten auf der Lebertransplantationsliste durchführbar ist. Insbesondere an Patienten, mit eingeschränkten Kommunikationsmöglichkeiten könnten Prädiktoren, wie Aszites und Pseudocholinesterasewert weiter untersucht werden, um die Lebensqualität dieser Patienten genauer zu eruieren. Ähnlich verhält es sich mit Vorerkrankungen, wie beispielsweise Depressionen, wobei eine unmittelbare Wechselwirkung zwischen Lebensqualität und Depression besteht. Die Prävalenz von Depressionen bei Leberzirrhotikern beträgt bis zu 63 Prozent und stellt damit eine der häufigsten Komorbiditäten dar (Popovic et al., 2015). Oft ist es daher schwer herauszufinden, ob Patienten bereits vor Erkrankung an einer Leberzirrhose unter Depressionen litten oder diese erst im weiteren Krankheitsverlauf auftrat. Andererseits können schwere Depressionen, die Ergebnisse bezüglich der Lebensqualität beeinflussen. Wir versuchten das Problem zu lösen, indem wir Patienten, die eine medikamentöse Behandlung ihrer Depression erhielten, nicht in die Studie einschlossen. Damit einhergehend besteht ein hohes Risiko, eine nicht unerhebliche Patientenzahl nicht zu berücksichtigen und gegebenenfalls ein eingeschränktes Abbild der Lebensqualität zu erhalten. Weiterhin sollte erwähnt werden, dass unsere Studie eine single-center-Studie war. Das

Transplantationszentrum im Virchow-Klinikum umfasst zwar ein großes Einzugsgebiet und es ist möglich Rückschlüsse von unseren Patienten, auch auf andere Transplantationszentren zu ziehen, die Validierung der Ergebnisse im Rahmen einer multizentrischen Studie wäre trotz allem empfehlenswert.

Der Indocyaningrün-Test, welcher nachgewiesenermaßen valide und zuverlässige Ergebnisse bezüglich der aktuellen Leberfunktion ergab, kann in der Gruppe der Patienten mit einem transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunt, welche bei uns 20 Prozent aller Studienteilnehmer ausmachte, möglicherweise verfälscht sein (Jara et al., 2015b, Jara et al., 2015c, Braden et al., 2007, Halle et al., 2014). Dies beruht auf einem veränderten hepatischen Blutfluss mit einer veränderten hepatischen Verstoffwechslung und kann zu einer Fehleinschätzung der aktuellen Leberfunktion führen (Braden et al., 2007, Janssen et al., 2010). Dies gilt nicht für die Testung mittels LiMax-Test, wobei für Patienten mit einem transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunt kein Unterschied in Bezug zur Krankheitsschwere festgestellt werden konnte (Malinowski et al., 2014). Der Indocyaningrün-Test kann außerdem bei Hyperbilirubinämie falsch positiv sein, da Indocyaningrün und Bilirubin durch dieselben Transporter in Hepatozyten aufgenommen werden (Vos et al., 2013).

8. Zusammenfassung

Die heute etablierten Behandlungsmethoden chronisch, leberkranker Patienten erlauben eine Stabilisierung eines fragilen Krankheitszustandes über mehrere Wochen bis Monate, jedoch bislang häufig ohne Aussicht auf endgültige Heilung. Die Lebertransplantation als Ultima Ratio einer chronischen Lebererkrankung stellt daher weiterhin die einzige Chance auf Heilung dar. Die Anzahl der Patienten auf der Transplantationswarteliste steigt somit jährlich, bei konstanten bis sinkenden Spenderzahlen. In den letzten Jahren ist daher zunehmend der Fokus auf das Management und die Versorgung dieser chronisch kranken Patienten gelegt worden.

Ziel dieser Studie war es daher die Lebensqualität von Patienten auf der Lebertransplantationswarteliste und mögliche Einflussfaktoren zu untersuchen.

Es konnte gezeigt werden, dass die Lebensqualität von Patienten auf der Transplantationswarteliste nicht mit der aktuell gemessenen Leberfunktion übereinstimmt. Dies trifft sowohl auf statische wie dynamische Leberfunktionstests sowie auch für Scores zur Einschätzung der Krankheitsschwere und Mortalität zu. Insbesondere für den MELD-Score, welcher als valider Parameter zur Vorhersage der Mortalität vor und nach Transplantation gilt und anhand dessen die Dringlichkeit zur Organvergabe festgelegt wird, konnte keine Korrelation zur Lebensqualität von Patienten auf der Lebertransplantationswarteliste nachgewiesen werden.

Parameter, für die in Regressionsanalysen ein unabhängiger Zusammenhang zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität gezeigt werden konnte, waren Pseudocholinesterase und Aszitesgrad. Diese Parameter hatten einen signifikanten Einfluss auf fast alle Subscores des Chronic Liver Disease Questionnaire (deutsche Version). Ein verringerter Pseudocholinesterasewert per se schien dabei Hinweis auf eine verminderte Lebensqualität zu sein. Dessen Bestimmung könnte in Zukunft daher helfen, betroffene Patienten frühzeitig zu identifizieren. Eine Hypoproteinämie wiederum kann die Entstehung von Aszites begünstigen, welche die Lebensqualität von Patienten auf der Transplantationswarteliste zusätzlich stark einschränkt. Durch ein adäquates Azitesmanagement besteht daher zudem die Chance, die Lebensqualität von chronisch leberkranken Patienten aktiv zu verbessern und das Mortalitätsrisiko auf der Transplantationswarteliste zu reduzieren.

Ein Zusammenhang zwischen Lebensqualität und Outcome der Patienten im Beobachtungszeitraum von sechs Monaten zeigte sich nicht. Die Lebensqualität von

Patienten bei Studieneinschluss, welche während des Beobachtungszeitraumes starben, unterschied sich nicht von denjenigen, die transplantiert wurden oder weiterhin auf der Transplantationsliste gelistet waren. Die Lebensqualität ist demzufolge kein Prädiktor für das Überleben auf der Transplantationswarteliste.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität in Zeiten zunehmenden Organmangels ein wichtiges Instrument zur Versorgung von Patienten auf der Lebertransplantationswarteliste darstellt. Es kann somit eine gute Therapieevaluation und -optimierung erzielt werden.

9. Literaturverzeichnis

- ADAM, R., KARAM, V., DELVART, V., O'GRADY, J., MIRZA, D., KLEMPNAUER, J., CASTAING, D., NEUHAUS, P., JAMIESON, N., SALIZZONI, M., POLLARD, S., LERUT, J., PAUL, A., GARCIA-VALDECASAS, J. C., RODRIGUEZ, F. S., BURROUGHS, A., ALL CONTRIBUTING, C., EUROPEAN, L. & INTESTINE TRANSPLANT, A. 2012. Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR). *J Hepatol*, 57, 675-88.
- AFDHAL, N., MCHUTCHISON, J., BROWN, R., JACOBSON, I., MANNS, M., POORDAD, F., WEKSLER, B. & ESTEBAN, R. 2008. Thrombocytopenia associated with chronic liver disease. *J Hepatol*, 48, 1000- 7.
- AFSAR, B., OZDEMIR, N. F., SEZER, S. & HABERAL, M. 2009. Quality of life is not related with liver disease severity but with anemia, malnutrition, and depression in HCV-infected hemodialysis patients. *Hemodial Int*, 13, 62-71.
- AHLUWALIA, V., HEUMAN, D. M., FELDMAN, G., WADE, J. B., THACKER, L. R., GAVIS, E., GILLES, H., UNSER, A., WHITE, M. B. & BAJAJ, J. S. 2015. Correction of hyponatraemia improves cognition, quality of life, and brain oedema in cirrhosis. *J Hepatol*, 62, 75-82.
- ALBERINO, F., GATTA, A., AMODIO, P., MERKEL, C., DI PASCOLI, L., BOFFO, G. & CAREGARO, L. 2001. Nutrition and survival in patients with liver cirrhosis. *Nutrition*, 17, 445-50.
- ALEXOPOULOS, S., MATSUOKA, L., CHO, Y., THOMAS, E., SHEIKH, M., STAPFER, M., DHANIREDDY, K., SHER, L., SELBY, R. & GENYK, Y. 2013. Outcomes after liver transplantation in patients achieving a model for end-stage liver disease score of 40 or higher. *Transplantation*, 95, 507-12.
- ALT, Y., GRIMM, A., SCHLEGEL, L., GRAMBIHLER, A., KITTNER, J. M., WILTINK, J., GALLE, P. R., WORNIS, M. A. & SCHATTENBERG, J. M. 2016. The Impact of Liver Cell Injury on Health-Related Quality of Life in Patients with Chronic Liver Disease. *PLoS One*, 11, e0151200.
- ALVAREZ-MAESTRO, M., VILADOMS, J. M., FERNANDEZ, A. & DE LA CRUZ, G. 2014. Evaluation of the clinical usefulness of a health-related quality of life questionnaire in patients with prostate cancer. *Actas Urol Esp*, 38, 669-77.
- AMIEVA-BALMORI, M., MEJIA-LOZA, S. M., RAMOS-GONZALEZ, R., ZAMARRIPA-

- DORSEY, F., GARCIA- RUIZ, E., PEREZ, Y. L. N., JUAREZ-VALDES, E. I., LOPEZ-LURIA, A. & REMES-TROCHE, J. M. 2015. Model for end-stage liver disease-Na score or Maddrey discrimination function index, which score is best? *World J Hepatol*, 7, 2119-26.
- ARAOUD, M., MHENNI, H., HELLARA, I., HELLARA, O., NEFFATI, F., DOUKI, W., MILI, M., SAFFAR, H. & NAJJAR, M. F. 2013. [Plasma cholinesterase activity in hepatic diseases]. *Ann Biol Clin (Paris)*, 71, 293-8.
- ARGUEDAS, M. R., DELAWRENCE, T. G. & MCGUIRE, B. M. 2003. Influence of hepatic encephalopathy on health-related quality of life in patients with cirrhosis. *Dig Dis Sci*, 48, 1622-6.
- ARTIGAS, A., WERNERMAN, J., ARROYO, V., VINCENT, J. L. & LEVY, M. 2016. Role of albumin in diseases associated with severe systemic inflammation: Pathophysiologic and clinical evidence in sepsis and in decompensated cirrhosis. *J Crit Care*, 33, 62-70.
- ASRANI, S. K. & KAMATH, P. S. 2015. Model for end-stage liver disease score and MELD exceptions: 15 years later. *Hepatol Int*, 9, 346-54.
- ASRANI, S. K. & KIM, W. R. 2010. Organ allocation for chronic liver disease: model for end-stage liver disease and beyond. *Curr Opin Gastroenterol*, 26, 209-13.
- ASTER, R. H. 1966. Pooling of platelets in the spleen: role in the pathogenesis of "hypersplenic" thrombocytopenia. *J Clin Invest*, 45, 645-57.
- BANARES, R., ALBILLOS, A., RINCON, D., ALONSO, S., GONZALEZ, M., RUIZ-DEL-ARBOL, L., SALCEDO, M. & MOLINERO, L. M. 2002. Endoscopic treatment versus endoscopic plus pharmacologic treatment for acute variceal bleeding: a meta-analysis. *Hepatology*, 35, 609-15.
- BARR, P. J., SCHOLL, I., BRAVO, P., FABER, M. J., ELWYN, G. & MCALLISTER, M. 2015. Assessment of patient empowerment--a systematic review of measures. *PLoS One*, 10, e0126553.
- BASHOUR, F. N., TERAN, J. C. & MULLEN, K. D. 2000. Prevalence of peripheral blood cytopenias (hypersplenism) in patients with nonalcoholic chronic liver disease. *Am J Gastroenterol*, 95, 2936-9.
- BATALLER, R. & BRENNER, D. A. 2005. Liver fibrosis. *J Clin Invest*, 115, 209-18.
- BAYLISS, M. S., GANDEK, B., BUNGAY, K. M., SUGANO, D., HSU, M. A. & WARE, J. E., JR. 1998. A questionnaire to assess the generic and disease-specific health outcomes of patients with chronic hepatitis C. *Qual Life Res*, 7, 39-55.

- BENZING, C., KREZDORN, N., FORSTER, J., HINZ, A., KRENZIEN, F., ATANASOV, G., SCHMELZLE, M., HAU, H. M. & BARTELS, M. 2016. Health-related quality of life and affective status in liver transplant recipients and patients on the waiting list with low MELD scores. *HPB (Oxford)*, 18, 449-55.
- BIGGINS, S. W., KIM, W. R., TERRAULT, N. A., SAAB, S., BALAN, V., SCHIANO, T., BENSON, J., THERNEAU, T., KREMERS, W., WIESNER, R., KAMATH, P. & KLINTMALM, G. 2006. Evidence-based incorporation of serum sodium concentration into MELD. *Gastroenterology*, 130, 1652-60.
- BIGGINS, S. W., RODRIGUEZ, H. J., BACCHETTI, P., BASS, N. M., ROBERTS, J. P. & TERRAULT, N. A. 2005. Serum sodium predicts mortality in patients listed for liver transplantation. *Hepatology*, 41, 32- 9.
- BLACHIER, M., LELEU, H., PECK-RADOSAVLJEVIC, M., VALLA, D. C. & ROUDOT-THORAVALL, F. 2013. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. *J Hepatol*, 58, 593- 608.
- BLASCO, V., ANTONINI, F., ZIELESKIEWICZ, L., HAMMAD, E., ALBANESE, J., MARTIN, C. & LEONE, M. 2014. Comparative study of three methods of estimation of creatinine clearance in critically ill patients. *Ann Fr Anesth Reanim*, 33, e85-8.
- BORGES DE SANTANA, V., BERTOCCO DE PAIVA HADDAD, L., MORGADO CONTE, T., CORTEZ RIZZON, A., MIRANDA BARBOSA, V., SHIELD, W., 3RD, ANDRAUS, W. & AUGUSTO CARNEIRO D'ALBUQUERQUE, L. 2014. MELD score and albumin replacement are related to higher costs during management of patients with refractory ascites. *Transplant Proc*, 46, 1760-3.
- BOYER, T. D. 2010. Tolvaptan and hyponatremia in a patient with cirrhosis. *Hepatology*, 51, 699-702.
- BRADEN, B., LEMBCKE, B., KUKER, W. & CASPARY, W. F. 2007. 13C-breath tests: current state of the art and future directions. *Dig Liver Dis*, 39, 795-805.
- BRAZIER, J. 1995. The Short-Form 36 (SF-36) Health Survey and its use in pharmacoeconomic evaluation. *Pharmacoeconomics*, 7, 403-15.
- BUESCHER, N., SEEHOFER, D., HELBIG, M., ANDREOU, A., BAHRA, M., PASCHER, A., PRATSCHKE, J. & SCHOENING, W. 2016. Evaluating twenty-years of follow-up after orthotopic liver transplantation, best practice for donor-recipient matching: What can we learn from the past era? *World J Transplant*, 6, 599-607.
- BULLINGER, M. 2014. [The concept of quality of life in medicine: its history and current relevance]. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes*, 108, 97-103.

- BULLINGER, M., BLOME, C., SOMMER, R., LOHRBERG, D. & AUGUSTIN, M. 2015. [Health-related quality of life: a pivotal endpoint in benefit assessment of medical procedures]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 58, 283-90.
- CAMMA, C., CABIBBO, G., PETTA, S., ENEA, M., IAVARONE, M., GRIECO, A., GASBARRINI, A., VILLA, E., ZAVAGLIA, C., BRUNO, R., COLOMBO, M. & CRAXI, A. 2013. Cost-effectiveness of sorafenib treatment in field practice for patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 57, 1046-54.
- CAREY, E. J., STEIDLEY, D. E., AQEL, B. A., BYRNE, T. J., MEKEEL, K. L., RAKELA, J., VARGAS, H. E. & DOUGLAS, D. D. 2010. Six-minute walk distance predicts mortality in liver transplant candidates. *Liver Transpl*, 16, 1373-8.
- CHANG, Y. W., CHEN, W. L., LIN, F. G., FANG, W. H., YEN, M. Y., HSIEH, C. C. & KAO, T. W. 2012. Frailty and its impact on health-related quality of life: a cross-sectional study on elder community- dwelling preventive health service users. *PLoS One*, 7, e38079.
- CHATWIN, T. 2001. Diagnosing liver disease in asymptomatic patients. *JAAPA*, 14, 39-47.
- CORONA, G., GIULIANI, C., VERBALIS, J. G., FORTI, G., MAGGI, M. & PERI, A. 2015. Hyponatremia improvement is associated with a reduced risk of mortality: evidence from a meta-analysis. *PLoS One*, 10, e0124105.
- DAN, A. A. & YOUNOSSI, Z. M. 2008. Long-term improvement in health-related quality of life after orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl*, 14, 1404-5.
- DERCK, J. E., THELEN, A. E., CRON, D. C., FRIEDMAN, J. F., GEREBICS, A. D., ENGLISBE, M. J. & SONNENDAY, C. J. 2015. Quality of life in liver transplant candidates: frailty is a better indicator than severity of liver disease. *Transplantation*, 99, 340-4.
- DETMAR, S. B., MULLER, M. J., SCHORNAGEL, J. H., WEVER, L. D. & AARONSON, N. K. 2002. Health-related quality-of-life assessments and patient-physician communication: a randomized controlled trial. *Jama*, 288, 3027-34.
- DIMARTINI, A., DEW, M. A., JAVED, L., FITZGERALD, M. G., JAIN, A. & DAY, N. 2004. Pretransplant psychiatric and medical comorbidity of alcoholic liver disease patients who received liver transplant. *Psychosomatics*, 45, 517-23.
- DRUEKE, T. B., LOCATELLI, F., CLYNE, N., ECKARDT, K. U., MACDOUGALL, I. C., TSAKIRIS, D., BURGER, H., SCHERHAG, A. & INVESTIGATORS, C. 2006. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia.

N Engl J Med, 355, 2071-84.

- DEUTSCHE STIFTUNG ORGANTRANSPLANTATION, 2020. Jahresbericht Organspende und Transplantation in Deutschland. <https://dso.de/SiteCollectionDocuments/DSO-Jahresbericht%202019.pdf>. Accessed August 08, 2020.
- EGEROD ISRAELEN, M., GLUUD, L. L. & KRAG, A. 2015. Acute kidney injury and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol*, 30, 236-43.
- EL-DESOKY, A., SEIFALIAN, A. M., COPE, M., DELPY, D. T. & DAVIDSON, B. R. 1999. Experimental study of liver dysfunction evaluated by direct indocyanine green clearance using near infrared spectroscopy. *Br J Surg*, 86, 1005-11.
- ENGLE, D. 2001. Psychosocial aspects of the organ transplant experience: what has been established and what we need for the future. *J Clin Psychol*, 57, 521-49.
- FISCHER, F., KRAMER, A. & KLOSE, K. 2015. [Relevance of quality of life as a quality indicator in guideline development]. *Gesundheitswesen*, 77, e119-32.
- FREEMAN, R. B., JR. 2008. Model for end-stage liver disease (MELD) for liver allocation: a 5-year score card. *Hepatology*, 47, 1052-7.
- FRIED, L. P., TANGEN, C. M., WALSTON, J., NEWMAN, A. B., HIRSCH, C., GOTTDIENER, J., SEEMAN, T., TRACY, R., KOP, W. J., BURKE, G., MCBURNIE, M. A. & CARDIOVASCULAR HEALTH STUDY COLLABORATIVE RESEARCH, G. 2001. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 56, M146-56.
- GANGIREDDY, V. G., KANNEGANTI, P. C., SRIDHAR, S., TALLA, S. & COLEMAN, T. 2014. Management of thrombocytopenia in advanced liver disease. *Can J Gastroenterol Hepatol*, 28, 558-64.
- GANGOPADHYAY, K. K. & SINGH, P. 2017. Consensus Statement on Dose Modifications of Antidiabetic Agents in Patients with Hepatic Impairment. *Indian J Endocrinol Metab*, 21, 341-354.
- GAO, R., GAO, F., LI, G. & HAO, J. Y. 2012. Health-related quality of life in chinese patients with chronic liver disease. *Gastroenterol Res Pract*, 2012, 516140.
- GARCIA-TSAO, G., GROSZMANN, R. J., FISHER, R. L., CONN, H. O., ATTERBURY, C. E. & GLICKMAN, M. 1985. Portal pressure, presence of gastroesophageal varices and variceal bleeding. *Hepatology*, 5, 419-24.
- GEORGE, J. N. 2000. Platelets. *Lancet*, 355, 1531-9.
- GERBES, A. L., GULBERG, V., BILZER, M. & VOGESER, M. 2002. Evaluation of serum cystatin C concentration as a marker of renal function in patients with cirrhosis of the

- liver. *Gut*, 50, 106- 10.
- GERLING, T., BOOGERT, L., VERWEIJ, A., BLOK, J.; van ROSMALEN, M.; DE ROSNER – VAN ROSMALEN, M. 2019. Chapter 5 Liver Allocation System (ELAS). *Eurotransplant Manual* version 5.15, 53, <https://www.eurotransplant.org/manual/chapter-5-et-liver-allocation-system-elas/>, (last accessed 11.08.2020, 10:03 am).
- GHOSN, S. H. & KIBBI, A. G. 2008. Cutaneous manifestations of liver diseases. *Clin Dermatol*, 26, 274-82.
- GIANNINI, E. G. 2006. Review article: thrombocytopenia in chronic liver disease and pharmacologic treatment options. *Aliment Pharmacol Ther*, 23, 1055-65.
- GIANNINI, E. G. & SAVARINO, V. 2008. Thrombocytopenia in liver disease. *Curr Opin Hematol*, 15, 473- 80.
- GINES, A., ESCORSELL, A., GINES, P., SALO, J., JIMENEZ, W., INGLADA, L., NAVASA, M., CLARIA, J., RIMOLA, A., ARROYO, V. & ET AL. 1993. Incidence, predictive factors, and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites. *Gastroenterology*, 105, 229-36.
- GONZALEZ-CASAS, R., JONES, E. A. & MORENO-OTERO, R. 2009. Spectrum of anemia associated with chronic liver disease. *World J Gastroenterol*, 15, 4653-8.
- GRALNEK, I. M., HAYS, R. D., KILBOURNE, A., ROSEN, H. R., KEEFFE, E. B., ARTINIAN, L., KIM, S., LAZAROVICI, D., JENSEN, D. M., BUSUTTIL, R. W. & MARTIN, P. 2000. Development and evaluation of the Liver Disease Quality of Life instrument in persons with advanced, chronic liver disease--the LDQOL 1.0. *Am J Gastroenterol*, 95, 3552-65.
- GROSZMANN, R. J. & WONGCHARATRAWEE, S. 2004. The hepatic venous pressure gradient: anything worth doing should be done right. *Hepatology*, 39, 280-2.
- GUTTELING, J. J., DE MAN, R. A., BUSSCHBACH, J. J. & DARLINGTON, A. S. 2007. Overview of research on health-related quality of life in patients with chronic liver disease. *Neth J Med*, 65, 227-34.
- GUTTELING, J. J., DE MAN, R. A., VAN DER PLAS, S. M., SCHALM, S. W., BUSSCHBACH, J. J. & DARLINGTON, A. S. 2006. Determinants of quality of life in chronic liver patients. *Aliment Pharmacol Ther*, 23, 1629-35.
- HAIMERL, M., UTPATEL, K., VERLOH, N., ZEMAN, F., FELLNER, C., NICKEL, D., TEUFEL, A., FICHTNER-FEIGL, S., EVERT, M., STROSZCZYNSKI, C. & WIGGERMANN, P. 2017. Gd-EOB-DTPA-enhanced MR relaxometry for the detection

- and staging of liver fibrosis. *Sci Rep*, 7, 41429.
- HAIMERL, M., VERLOH, N., ZEMAN, F., FELLNER, C., MULLER-WILLE, R., SCHREYER, A. G., STROSZCZYNSKI, C. & WIGGERMANN, P. 2013. Assessment of clinical signs of liver cirrhosis using T1 mapping on Gd-EOB-DTPA-enhanced 3T MRI. *PLoS One*, 8, e85658.
- HALLE, B. M., POULSEN, T. D. & PEDERSEN, H. P. 2014. Indocyanine green plasma disappearance rate as dynamic liver function test in critically ill patients. *Acta Anaesthesiol Scand*, 58, 1214-9.
- HARTLEB, M. & GUTKOWSKI, K. 2012. Kidneys in chronic liver diseases. *World J Gastroenterol*, 18, 3035- 49.
- HASSAN, E. A. & ABDEL REHIM, A. S. 2015. Creatinine modified Child-Turcotte-Pugh and integrated model of end-stage liver disease scores as predictors of spontaneous bacterial peritonitis- related in-hospital mortality: Applicable or not. *J Gastroenterol Hepatol*, 30, 1205-10.
- HAUSER, W., HOLTMANN, G. & GRANDT, D. 2004a. Determinants of health-related quality of life in patients with chronic liver diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2, 157-63.
- HAUSER, W., SCHNUR, M., STEDER-NEUKAMM, U., MUTHNY, F. A. & GRANDT, D. 2004b. Validation of the German version of the Chronic Liver Disease Questionnaire. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 16, 599-606.
- HAUSSINGER, D. & SCHLIESS, F. 2008. Pathogenetic mechanisms of hepatic encephalopathy. *Gut*, 57, 1156-65.
- HAYS, R. D., ANDERSON, R. & REVICKI, D. 1993. Psychometric considerations in evaluating health-related quality of life measures. *Qual Life Res*, 2, 441-9.
- HELLER, M. T. & TUBLIN, M. E. 2014. The role of ultrasonography in the evaluation of diffuse liver disease. *Radiol Clin North Am*, 52, 1163-75.
- HURRELMANN, KLAUS, O. R. 2012. *Handbuch Gesundheitswissenschaften*, Beltz Juventa.
- HUMEDICS GMBH (2018). Prinzip des LiMAX-Tests. <https://www.humedics.eu/de/warum-limax.html>. Accessed April 19, 2018.
- INTRAGUMTORNCHAI, T., ROJNUKKARIN, P., SWASDIKUL, D. & ISRASENA, S. 1998. The role of serum ferritin in the diagnosis of iron deficiency anaemia in patients with liver cirrhosis. *J Intern Med*, 243, 233-41.
- JACOBY, A., RANNARD, A., BUCK, D., BHALA, N., NEWTON, J. L., JAMES, O. F. &

- JONES, D. E. 2005. Development, validation, and evaluation of the PBC-40, a disease specific health related quality of life measure for primary biliary cirrhosis. *Gut*, 54, 1622-9.
- JALAN, R., SCHNURR, K., MOOKERJEE, R. P., SEN, S., CHESHIRE, L., HODGES, S., MURAVSKY, V., WILLIAMS, R., MATTHES, G. & DAVIES, N. A. 2009. Alterations in the functional capacity of albumin in patients with decompensated cirrhosis is associated with increased mortality. *Hepatology*, 50, 555-64.
- JANSSEN, M. W., DRUCKREY-FISKAEN, K. T., OMIDI, L., SLIWINSKI, G., THIELE, C., DONAUBAUER, B., POLZE, N., KAISERS, U. X., THIERY, J., WITTEKIND, C., HAUSS, J. P. & SCHON, M. R. 2010. Indocyanine green R15 ratio depends directly on liver perfusion flow rate. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 17, 180-5.
- JARA, M. 2016. *Evaluation und klinischer Nutzen eines 13C-Leberfunktionstests für den Einsatz in der Leberchirurgie*. Dissertation, Freie Universität Berlin.
- JARA, M., BEDNARSCH, J., VALLE, E., LOCK, J. F., MALINOWSKI, M., SCHULZ, A., SEEHOFER, D., JUNG, T. & STOCKMANN, M. 2015a. Reliable assessment of liver function using LiMAx. *J Surg Res*, 193, 184- 9.
- JARA, M., MALINOWSKI, M., LUTTGERT, K., SCHOTT, E., NEUHAUS, P. & STOCKMANN, M. 2015b. Prognostic value of enzymatic liver function for the estimation of short-term survival of liver transplant candidates: a prospective study with the LiMAx test. *Transpl Int*, 28, 52-8.
- JARA, M., REESE, T., MALINOWSKI, M., VALLE, E., SEEHOFER, D., PUHL, G., NEUHAUS, P., PRATSCHKE, J. & STOCKMANN, M. 2015c. Reductions in post-hepatectomy liver failure and related mortality after implementation of the LiMAx algorithm in preoperative work-up: a single-centre analysis of 1170 hepatectomies of one or more segments. *HPB (Oxford)*, 17, 651-8.
- JEONG, W. K., LIM, H. K., LEE, H. K., JO, J. M. & KIM, Y. 2014. Principles and clinical application of ultrasound elastography for diffuse liver disease. *Ultrasonography*, 33, 149-60.
- KALAITZAKIS, E., SIMREN, M., OLSSON, R., HENFRIDSSON, P., HUGOSSON, I., BENGTSSON, M. & BJORNSSON, E. 2006. Gastrointestinal symptoms in patients with liver cirrhosis: associations with nutritional status and health-related quality of life. *Scand J Gastroenterol*, 41, 1464-72.
- KAMATH, P. S., WIESNER, R. H., MALINCHOC, M., KREMERS, W., THERNEAU, T. M., KOSBERG, C. L., D'AMICO, G., DICKSON, E. R. & KIM, W. R. 2001. A model to

- predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology*, 33, 464-70.
- KANWAL, F., GRALNEK, I. M., HAYS, R. D., ZERINGUE, A., DURAZO, F., HAN, S. B., SAAB, S., BOLUS, R. & SPIEGEL, B. M. 2009. Health-related quality of life predicts mortality in patients with advanced chronic liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 7, 793-9.
- KANWAR, A., SINGH, M., LENNON, R., GHANTA, K., MCNALLAN, S. M. & ROGER, V. L. 2013. Frailty and health-related quality of life among residents of long-term care facilities. *J Aging Health*, 25, 792-802.
- KIM, I. H., KISSELEVA, T. & BRENNER, D. A. 2015. Aging and liver disease. *Curr Opin Gastroenterol*, 31, 184-91.
- KIM, M. Y., JEONG, W. K. & BAIK, S. K. 2014. Invasive and non-invasive diagnosis of cirrhosis and portal hypertension. *World J Gastroenterol*, 20, 4300-15.
- KIM, W. R., BIGGINS, S. W., KREMERS, W. K., WIESNER, R. H., KAMATH, P. S., BENSON, J. T., EDWARDS, E. & THERNEAU, T. M. 2008. Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list. *N Engl J Med*, 359, 1018-26.
- KIM, W. R., BROWN, R. S., JR., TERRAULT, N. A. & EL-SERAG, H. 2002. Burden of liver disease in the United States: summary of a workshop. *Hepatology*, 36, 227-42.
- KIM, W. R., THERNEAU, T. M., BENSON, J. T., KREMERS, W. K., ROSEN, C. B., GORES, G. J. & DICKSON, E.R. 2006. Deaths on the liver transplant waiting list: an analysis of competing risks. *Hepatology*, 43, 345-51.
- KIMBER, C., DELLER, D. J., IBBOTSON, R. N. & LANDER, H. 1965. THE MECHANISM OF ANAEMIA IN CHRONIC LIVER DISEASE. *Q J Med*, 34, 33-64.
- KLIPSTEIN, F. A. & LINDENBAUM, J. 1965. FOLATE DEFICIENCY IN CHRONIC LIVER DISEASE. *Blood*, 25, 443-56.
- KONDRUP, J. 2006. Nutrition in end stage liver disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 20, 547-60.
- KRAG, A., BENDTSEN, F., HENRIKSEN, J. H. & MOLLER, S. 2010. Low cardiac output predicts development of hepatorenal syndrome and survival in patients with cirrhosis and ascites. *Gut*, 59, 105-10.
- KUKYEN, W., WHOQOL-GROUP, 1995. The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. *Soc Sci Med*, 41, 1403-9.
- KWO, P. Y., COHEN, S. M. & LIM, J. K. 2017. ACG Clinical Guideline: Evaluation of

- Abnormal Liver Chemistries. *Am J Gastroenterol*, 112, 18-35.
- LACKNER, C., STRUBER, G., LIEGL, B., LEIBL, S., OFNER, P., BANKUTI, C., BAUER, B. & STAUBER, R. E. 2005. Comparison and validation of simple noninvasive tests for prediction of fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology*, 41, 1376-82.
- LANGER, R. M., COHEN, B. & RAHMEL, A. 2012. History of eurotransplant. *Transplant Proc*, 44, 2130-1.
- LARSON, A. M. & CURTIS, J. R. 2006. Integrating palliative care for liver transplant candidates: "too well for transplant, too sick for life". *JAMA*, 295, 2168-76.
- LES, I., DOVAL, E., FLAVIA, M., JACAS, C., CARDENAS, G., ESTEBAN, R., GUARDIA, J. & CORDOBA, J. 2010. Quality of life in cirrhosis is related to potentially treatable factors. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 22, 221-7.
- LEWIS, G., WISE, M. P., POYNTON, C. & GODKIN, A. 2007. A case of persistent anemia and alcohol abuse. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*, 4, 521-6.
- LIN, Z. H., XIN, Y. N., DONG, Q. J., WANG, Q., JIANG, X. J., ZHAN, S. H., SUN, Y. & XUAN, S. Y. 2011. Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: an updated meta-analysis. *Hepatology*, 53, 726-36.
- LISMAN, T., VAN LEEUWEN, Y., ADELMEIJER, J., PEREBOOM, I. T., HAAGSMA, E. B., VAN DEN BERG, A. P. & PORTE, R. J. 2008. Interlaboratory variability in assessment of the model of end-stage liver disease score. *Liver Int*, 28, 1344-51.
- LOHR, K. N. 1992. Applications of health status assessment measures in clinical practice. Overview of the third conference on advances in health status assessment. *Med Care*, 30, Ms1-14.
- LONDONO, M. C., CARDENAS, A., GUEVARA, M., QUINTO, L., DE LAS HERAS, D., NAVASA, M., RIMOLA, A., GARCIA-VALDECASAS, J. C., ARROYO, V. & GINES, P. 2007. MELD score and serum sodium in the prediction of survival of patients with cirrhosis awaiting liver transplantation. *Gut*, 56, 1283- 90.
- LONDONO, M. C., GUEVARA, M., RIMOLA, A., NAVASA, M., TAURA, P., MAS, A., GARCIA-VALDECASAS, J.C., ARROYO, V. & GINES, P. 2006. Hyponatremia impairs early posttransplantation outcome in patients with cirrhosis undergoing liver transplantation. *Gastroenterology*, 130, 1135-43.
- LORIA, A., ESCHEIK, C., GERBER, N. L. & YOUNOSSI, Z. M. 2013. Quality of life in cirrhosis. *Curr Gastroenterol Rep*, 15, 301.
- LOZANO, R., NAGHAVI, M., FOREMAN, K., LIM, S., SHIBUYA, K., ABOYANS, V.,

- ABRAHAM, J., ADAIR, T., AGGARWAL, R., AHN, S. Y., ALVARADO, M., ANDERSON, H. R., ANDERSON, L. M., ANDREWS, K. G., ATKINSON, C., BADDOUR, L. M., BARKER-COLLO, S., BARTELS, D. H., BELL, M. L., BENJAMIN, E. J., BENNETT, D., BHALLA, K., BIKBOV, B., BIN ABDULHAK, A., BIRBECK, G., BLYTH, F., BOLLIGER, I., BOUFOUS, S., BUCELLO, C., BURCH, M., BURNEY, P., CARAPETIS, J., CHEN, H., CHOU, D., CHUGH, S. S., COFFENG, L. E., COLAN, S. D., COLQUHOUN, S., COLSON, K. E., CONDON, J., CONNOR, M. D., COOPER, L. T., CORRIERE, M., CORTINOVIS, M., DE VACCARO, K. C., COUSER, W., COWIE, B. C., CRIQUI, M. H., CROSS, M., DABHADKAR, K. C., DAHODWALA, N., DE LEO, D., DEGENHARDT, L., DELOSSANTOS, A., DENENBERG, J., DES JARLAIS, D. C., DHARMARATNE, S. D., DORSEY, E. R., DRISCOLL, T., DUBER, H., EBEL, B., ERWIN, P. J., ESPINDOLA, P., EZZATI, M., FEIGIN, V., FLAXMAN, A. D., FOROUZANFAR, M. H., FOWKES, F. G., FRANKLIN, R., FRANSEN, M., FREEMAN, M. K., GABRIEL, S. E., GAKIDOU, E., GASPARI, F., GILLUM, R. F., GONZALEZ-MEDINA, D., HALASA, Y. A., HARING, D., HARRISON, J. E., HAVMOELLER, R., HAY, R. J., HOEN, B., HOTEZ, P. J., HOY, D., JACOBSEN, K. H., JAMES, S. L., JASRASARIA, R., JAYARAMAN, S., JOHNS, N., KARTHIKEYAN, G., KASSEBAUM, N., KEREN, A., KHOO, J. P., KNOWLTON, L. M., KOBUSINGYE, O., KORANTENG, A., KRISHNAMURTHI, R., LIPNICK, M., LIPSHULTZ, S. E., OHNO, S. L., et al. 2012. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, 380, 2095-128.
- LURIE, Y., WEBB, M., CYTTER-KUINT, R., SHTEINGART, S. & LEDERKREMER, G. Z. 2015. Non-invasive diagnosis of liver fibrosis and cirrhosis. *World J Gastroenterol*, 21, 11567-83.
- MALINCHOC, M., KAMATH, P. S., GORDON, F. D., PEINE, C. J., RANK, J. & TER BORG, P. C. 2000. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology*, 31, 864-71.
- MALINOWSKI, M., JARA, M., LUTTGERT, K., ORR, J., LOCK, J. F., SCHOTT, E. & STOCKMANN, M. 2014. Enzymatic liver function capacity correlates with disease severity of patients with liver cirrhosis: a study with the LiMAx test. *Dig Dis Sci*, 59, 2983-91.
- MARCHESINI, G., BIANCHI, G., AMODIO, P., SALERNO, F., MERLI, M., PANELLA, C., LOGUERCIO, C., APOLONE, G., NIERO, M. & ABBIATI, R. 2001. Factors associated

- with poor health-related quality of life of patients with cirrhosis. *Gastroenterology*, 120, 170-8.
- MASEL, M. C., GRAHAM, J. E., REISTETTER, T. A., MARKIDES, K. S. & OTTENBACHER, K. J. 2009. Frailty and health related quality of life in older Mexican Americans. *Health Qual Life Outcomes*, 7, 70.
- MCNEIL, B. J., WEICHSELBAUM, R. & PAUKER, S. G. 1981. Speech and survival: tradeoffs between quality and quantity of life in laryngeal cancer. *N Engl J Med*, 305, 982-7.
- MEIRELLES JUNIOR, R. F., SALVALAGGIO, P., REZENDE, M. B., EVANGELISTA, A. S., GUARDIA, B. D., MATIELO, C. E., NEVES, D. B., PANDULLO, F. L., FELGA, G. E., ALVES, J. A., CURVELO, L. A., DIAZ, L. G., RUSI, M. B., VIVEIROS MDE, M., ALMEIDA, M. D., PEDROSO, P. T., ROCCO, R. A. & MEIRA FILHO, S. P. 2015. Liver transplantation: history, outcomes and perspectives. *Einstein (Sao Paulo)*, 13, 149-52.
- MELLS, G. F., PELLIS, G., NEWTON, J. L., BATHGATE, A. J., BURROUGHS, A. K., HENEGHAN, M. A., NEUBERGER, J. M., DAY, D. B., DUCKER, S. J., SANDFORD, R. N., ALEXANDER, G. J. & JONES, D. E. 2013. Impact of primary biliary cirrhosis on perceived quality of life: the UK-PBC national study. *Hepatology*, 58, 273-83.
- MERLI, M., NICOLINI, G., ANGELONI, S., RINALDI, V., DE SANTIS, A., MERKEL, C., ATTILI, A. F. & RIGGIO, O. 2003. Incidence and natural history of small esophageal varices in cirrhotic patients. *J Hepatol*, 38, 266-72.
- MOKDAD, A. A., LOPEZ, A. D., SHAHRAZ, S., LOZANO, R., MOKDAD, A. H., STANAWAY, J., MURRAY, C. J. & NAGHAVI, M. 2014. Liver cirrhosis mortality in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. *BMC Med*, 12, 145.
- MONTGOMERY, R. D. 1963. THE RELATION OF OEDEMA TO SERUM PROTEIN AND PSEUDOCHOLINESTERASE LEVELS IN THE MALNOURISHED INFANT. *Arch Dis Child*, 38, 343-8.
- MOORE, K. P. & AITHAL, G. P. 2006. Guidelines on the management of ascites in cirrhosis. *Gut*, 55 Suppl 6, vi1-12.
- NADALIN, S., CAPOBIANCO, I., PANARO, F., DI FRANCESCO, F., TROISI, R., SAINZ-BARRIGA, M., MUIESAN, P., KONIGSRAINER, A. & TESTA, G. 2016. Living donor liver transplantation in Europe. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 5, 159-75.
- NORTH ITALIAN ENDOSCOPIC CLUB FOR THE, S. & TREATMENT OF ESOPHAGEAL, V. 1988. Prediction of the first variceal hemorrhage in patients with cirrhosis of the

- liver and esophageal varices. A prospective multicenter study. *N Engl J Med*, 319, 983-9.
- NORTHUP, P. & REUTEMANN, B. 2018. Management of Coagulation and Anticoagulation in Liver Transplantation Candidates. *Liver Transpl*, 24, 1119-1132.
- NORTHUP, P. G. & CALDWELL, S. H. 2013. Coagulation in liver disease: a guide for the clinician. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 11, 1064-74.
- O'BRIEN, A. J., FULLERTON, J. N., MASSEY, K. A., AULD, G., SEWELL, G., JAMES, S., NEWSON, J., KARRA, E., WINSTANLEY, A., ALAZAWI, W., GARCIA-MARTINEZ, R., CORDOBA, J., NICOLAOU, A. & GILROY, D. W. 2014. Immunosuppression in acutely decompensated cirrhosis is mediated by prostaglandin E2. *Nat Med*, 20, 518-23.
- OBRADOVIC, M., GLUVIC, Z., PETROVIC, N., OBRADOVIC, M., TOMASEVIC, R., DUGALIC, P. & ISENOVIC, E.R. 2017. A quality of life assessment and the correlation between generic and disease-specific questionnaires scores in outpatients with chronic liver disease-pilot study. *Rom J Intern Med*.
- OETTL, K., BIRNER-GRUENBERGER, R., SPINDELBOECK, W., STUEGER, H. P., DORN, L., STADLBAUER, V., PUTZ-BANKUTI, C., KRISPER, P., GRAZIADEI, I., VOGEL, W., LACKNER, C. & STAUBER, R. E. 2013. Oxidative albumin damage in chronic liver failure: relation to albumin binding capacity, liver dysfunction and survival. *J Hepatol*, 59, 978-83.
- OETTL, K., STADLBAUER, V., PETTER, F., GREILBERGER, J., PUTZ-BANKUTI, C., HALLSTROM, S., LACKNER, C. & STAUBER, R. E. 2008. Oxidative damage of albumin in advanced liver disease. *Biochim Biophys Acta*, 1782, 469-73.
- OGUNKEYE, O. O. & ROLUGA, A. I. 2006. Serum cholinesterase activity helps to distinguish between liver disease and non-liver disease aberration in liver function tests. *Pathophysiology*, 13, 91-3.
- OHKI, I., DAN, K., KURIYA, S. & NOMURA, T. 1988. A study on the mechanism of anemia and leukopenia in liver cirrhosis. *Jpn J Med*, 27, 155-9.
- OHWADA, S., KAWATE, S., HAMADA, K., YAMADA, T., SUNOSE, Y., TSUTSUMI, H., TAGO, K. & OKABE, T. 2006. Perioperative real-time monitoring of indocyanine green clearance by pulse spectrophotometry predicts remnant liver functional reserve in resection of hepatocellular carcinoma. *Br J Surg*, 93, 339-46.
- OLSON, J. C., WENDON, J. A., KRAMER, D. J., ARROYO, V., JALAN, R., GARCIA-TSAO, G. & KAMATH, P. S. 2011. Intensive care of the patient with cirrhosis.

Hepatology, 54, 1864-72.

- ONG, L. M., VISSER, M. R., LAMMES, F. B. & DE HAES, J. C. 2000. Doctor-patient communication and cancer patients' quality of life and satisfaction. *Patient Educ Couns*, 41, 145-56.
- ORR, J. G., HOMER, T., TERNENT, L., NEWTON, J., MCNEIL, C. J., HUDSON, M. & JONES, D. E. 2014. Health related quality of life in people with advanced chronic liver disease. *J Hepatol*, 61, 1158-65.
- PARKASH, O., IQBAL, R., JAFRI, F., AZAM, I. & 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.
- PASQUALETTI, P., DI LAURO, G., FESTUCCIA, V., GIANDOMENICO, G. & CASALE, R. 1992. Prognostic value of Pugh's modification of Child-Turcotte classification in patients with cirrhosis of the liver. *Panminerva Med*, 34, 65-8.
- PELGUR, H., ATAK, N. & KOSE, K. 2009. Anxiety and depression levels of patients undergoing liver transplantation and their need for training. *Transplant Proc*, 41, 1743-8.
- PENG, Y., QI, X. & GUO, X. 2016. Child-Pugh Versus MELD Score for the Assessment of Prognosis in Liver Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Medicine (Baltimore)*, 95, e2877.
- PEREZ-SAN-GREGORIO, M. A., MARTIN-RODRIGUEZ, A., DOMINGUEZ-CABELLO, E., FERNANDEZ-JIMENEZ, E. & PEREZ-BERNAL, J. 2012. Biopsychosocial functioning in liver patients of alcoholic etiology as a function of self-perceived pain level. *Transplant Proc*, 44, 2612-5.
- PLANAS, R., MONTOLIU, S., BALLESTE, B., RIVERA, M., MIQUEL, M., MASNOU, H., GALERAS, J. A., GIMENEZ, M. D., SANTOS, J., CIRERA, I., MORILLAS, R. M., COLL, S. & SOLA, R. 2006. Natural history of patients hospitalized for management of cirrhotic ascites. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 4, 1385-94.
- POPOVIC, D., CULAFIC, D. M., TEPAVCEVIC, D. B., KOVACEVIC, N. V., SPURAN, M. M., DJURANOVIC, S. P., JOVICIC, I. A., KRSTIC, M. N., PERISIC, M. D. & PEKMEZOVIC, T. D. 2015. Assessment of depression and anxiety in patients with chronic liver disease. *Vojnosanit Pregl*, 72, 414-20.
- POYNARD, T., LEBRAY, P., INGILIZ, P., VARAUT, A., VARSAT, B., NGO, Y., NORHA, P., MUNTEANU, M., DRANE, F., MESSOUS, D., BISMUT, F. I., CARRAU, J. P., MASSARD, J., RATZIU, V. & GIORDANELLA, J. P. 2010. Prevalence of liver fibrosis

- and risk factors in a general population using non-invasive biomarkers (FibroTest). *BMC Gastroenterol*, 10, 40.
- PROHIC, D., MESIHOVIC, R., VANIS, N. & PUHALOVIC, A. 2016. Prognostic Significance of Ascites and Serum Sodium in Patients with Low Meld Scores. *Med Arch*, 70, 48-52.
- QAMAR, A. A., GRACE, N. D., GROSZMANN, R. J., GARCIA-TSAO, G., BOSCH, J., BURROUGHS, A. K., RIPOLL, C., MAURER, R., PLANAS, R., ESCORSELL, A., GARCIA-PAGAN, J. C., PATCH, D., MATLOFF, D. S., MAKUCH, R. & RENDON, G. 2009. Incidence, prevalence, and clinical significance of abnormal hematologic indices in compensated cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 7, 689-95.
- QUINTEN, C., MARTINELLI, F., COENS, C., SPRANGERS, M. A., RINGASH, J., GOTAY, C., BJORDAL, K., GREIMEL, E., REEVE, B. B., MARINGWA, J., EDIEBAH, D. E., ZIKOS, E., KING, M. T., OSOBA, D., TAPHOORN, M. J., FLECHTNER, H., SCHMUCKER-VON KOCH, J., WEIS, J., BOTTOMLEY, A., PATIENT REPORTED, O., BEHAVIORAL, E., THE EUROPEAN ORGANIZATION FOR, R. & TREATMENT OF CANCER CLINICAL, G. 2014. A global analysis of multitrial data investigating quality of life and symptoms as prognostic factors for survival in different tumor sites. *Cancer*, 120, 302-11.
- REHM, J., TAYLOR, B., MOHAPATRA, S., IRVING, H., BALIUNAS, D., PATRA, J. & ROERECKE, M. 2010. Alcohol as a risk factor for liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Rev*, 29, 437-45.
- REVERTER, J. C. 2006. Abnormal hemostasis tests and bleeding in chronic liver disease: are they related? Yes. *J Thromb Haemost*, 4, 717-20.
- RIMOLA, A., GARCIA-TSAO, G., NAVASA, M., PIDDOCK, L. J., PLANAS, R., BERNARD, B. & INADOMI, J. M. 2000. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. International Ascites Club. *J Hepatol*, 32, 142-53.
- RIPOLL, C., GROSZMANN, R., GARCIA-TSAO, G., GRACE, N., BURROUGHS, A., PLANAS, R., ESCORSELL, A., GARCIA-PAGAN, J. C., MAKUCH, R., PATCH, D., MATLOFF, D. S., BOSCH, J. & PORTAL HYPERTENSION COLLABORATIVE, G. 2007. Hepatic venous pressure gradient predicts clinical decompensation in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterology*, 133, 481-8.
- ROBERT, A. & CHAZOILLERES, O. 1996. Prothrombin time in liver failure: time, ratio, activity percentage, or international normalized ratio? *Hepatology*, 24, 1392-4.

- ROCHLING, F. A. 2001. Evaluation of abnormal liver tests. *Clin Cornerstone*, 3, 1-12.
- ROJAS-LOUREIRO, G., SERVIN-CAAMANO, A., PEREZ-REYES, E., SERVIN-ABAD, L. & HIGUERA-DE LA TIJERA, F. 2017. Malnutrition negatively impacts the quality of life of patients with cirrhosis: An observational study. *World J Hepatol*, 9, 263-269.
- ROSENBERG, W. M., VOELKER, M., THIEL, R., BECKA, M., BURT, A., SCHUPPAN, D., HUBSCHER, S., ROSKAMS, T., PINZANI, M., ARTHUR, M. J. & EUROPEAN LIVER FIBROSIS, G. 2004. Serum markers detect the presence of liver fibrosis: a cohort study. *Gastroenterology*, 127, 1704-13.
- RUBENSTEIN, L. V., MCCOY, J. M., COPE, D. W., BARRETT, P. A., HIRSCH, S. H., MESSER, K. S. & YOUNG, R. T. 1995. Improving patient quality of life with feedback to physicians about functional status. *J Gen Intern Med*, 10, 607-14.
- RUF, A. E., KREMERS, W. K., CHAVEZ, L. L., DESCALZI, V. I., PODESTA, L. G. & VILLAMIL, F. G. 2005. Addition of serum sodium into the MELD score predicts waiting list mortality better than MELD alone. *Liver Transpl*, 11, 336-43.
- RUIZ-DEL-ARBOL, L., MONESCILLO, A., AROCENA, C., VALER, P., GINES, P., MOREIRA, V., MILICUA, J. M., JIMENEZ, W. & ARROYO, V. 2005. Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology*, 42, 439-47.
- SAAB, S., IBRAHIM, A. B., SHPANER, A., YOUNOSSI, Z. M., LEE, C., DURAZO, F., HAN, S., ESRASON, K., WU, U., HIATT, J., FARMER, D. G., GHOBRIAL, R. M., HOLT, C., YERSIZ, H., GOLDSTEIN, L. I., TONG, M. J. & BUSUTTIL, R. W. 2005. MELD fails to measure quality of life in liver transplant candidates. *Liver Transpl*, 11, 218-23.
- SAN JUAN, F. & CORTES, M. 2011. Mortality on the waiting list for liver transplantation: management and prioritization criteria. *Transplant Proc*, 43, 687-9.
- SAUERBRUCH, T., APPENRODT, B., SCHMITZ, V. & SPENGLER, U. 2013. The conservative and interventional treatment of the complications of liver cirrhosis: Part 2 of a series on liver cirrhosis. *Dtsch Arztebl Int*, 110, 126-32, I.
- SCHLITT, H. J., LOSS, M., SCHERER, M. N., BECKER, T., JAUCH, K. W., NASHAN, B., SCHMIDT, H., SETTMACHER, U., ROGIERS, X., NEUHAUS, P. & STRASSBURG, C. 2011. [Current developments in liver transplantation in Germany: MELD-based organ allocation and incentives for transplant centres]. *Z Gastroenterol*, 49, 30-8.
- SCHRIER, R. W. 1988. Pathogenesis of sodium and water retention in high-output and low-output cardiac failure, nephrotic syndrome, cirrhosis, and pregnancy (2). *N Engl J Med*, 319, 1127-34.

- SCHRIER, R. W., ARROYO, V., BERNARDI, M., EPSTEIN, M., HENRIKSEN, J. H. & RODES, J. 1988. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology*, 8, 1151-7.
- SCHULZ, K. H., KROENCKE, S., EWERS, H., SCHULZ, H. & YOUNOSSI, Z. M. 2008. The factorial structure of the Chronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ). *Qual Life Res*, 17, 575-84.
- SHERMAN, D. S., FISH, D. N. & TEITELBAUM, I. 2003. Assessing renal function in cirrhotic patients: problems and pitfalls. *Am J Kidney Dis*, 41, 269-78.
- SHERON, N. 2016. Alcohol and liver disease in Europe--Simple measures have the potential to prevent tens of thousands of premature deaths. *J Hepatol*, 64, 957-67.
- SHETH, M., RIGGS, M. & PATEL, T. 2002. Utility of the Mayo End-Stage Liver Disease (MELD) score in assessing prognosis of patients with alcoholic hepatitis. *BMC Gastroenterol*, 2, 2.
- SILVERBERG, D. S., WEXLER, D., BLUM, M., KEREN, G., SHEPS, D., LEIBOVITCH, E., BROSH, D., LANIADO, S., SCHWARTZ, D., YACHNIN, T., SHAPIRA, I., GAVISH, D., BARUCH, R., KOIFMAN, B., KAPLAN, C., STEINBRUCH, S. & IAINA, A. 2000. The use of subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for the treatment of the anemia of severe, resistant congestive heart failure improves cardiac and renal function and functional cardiac class, and markedly reduces hospitalizations. *J Am Coll Cardiol*, 35, 1737-44.
- SINCLAIR, M., GROSSMANN, M., GOW, P. J. & ANGUS, P. W. 2015. Testosterone in men with advanced liver disease: abnormalities and implications. *J Gastroenterol Hepatol*, 30, 244-51.
- SOHRABPOUR, A. A., MOHAMADNEJAD, M. & MALEKZADEH, R. 2012. Review article: the reversibility of cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*, 36, 824-32.
- SOLA, E., WATSON, H., GRAUPERA, I., TURON, F., BARRETO, R., RODRIGUEZ, E., PAVESI, M., ARROYO, V.,
- GUEVARA, M. & GINES, P. 2012. Factors related to quality of life in patients with cirrhosis and ascites: relevance of serum sodium concentration and leg edema. *J Hepatol*, 57, 1199-206.
- SOMSOUK, M., KORNFELD, R., VITTINGHOFF, E., INADOMI, J. M. & BIGGINS, S. W. 2011. Moderate ascites identifies patients with low model for end-stage liver disease scores awaiting liver transplantation who have a high mortality risk. *Liver Transpl*, 17, 129-36.

- SOUZA, N. P., VILLAR, L. M., GARBIN, A. J., ROVIDA, T. A. & GARBIN, C. A. 2015. Assessment of health-related quality of life and related factors in patients with chronic liver disease. *Braz J Infect Dis*, 19, 590-5.
- SPASOVSKI, G., VANHOLDER, R., ALLOLIO, B., ANNANE, D., BALL, S., BICHET, D., DECAUX, G., FENSKE, W., HOORN, E. J., ICHAI, C., JOANNIDIS, M., SOUPART, A., ZIETSE, R., HALLER, M., VAN DER VEER, S., VAN BIESEN, W. & NAGLER, E. 2014. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Intensive Care Med*, 40, 320-31.
- SPINELLA, R., SAWHNEY, R. & JALAN, R. 2016. Albumin in chronic liver disease: structure, functions and therapeutic implications. *Hepatol Int*, 10, 124-32.
- STAUBER, R. E., WAGNER, D., STADLBAUER, V., PALMA, S., GURAKUQI, G., KNIEPEISS, D., IBERER, F., SMOLLE, K. H., HAAS, J. & TRAUNER, M. 2009. Evaluation of indocyanine green clearance and model for end-stage liver disease for estimation of short-term prognosis in decompensated cirrhosis. *Liver Int*, 29, 1516-20.
- STOCKMANN, M. 2009. Wertigkeit eines neu entwickelten Verfahrens zur Bestimmung der Leberfunktion in der Leberchirurgie (LiMAX-Test). Habilitationsschrift, Charité Universitätsmedizin Berlin, Freie Universität Berlin.
- STOCKMANN, M., MALINOWSKI, M., LOCK, J. F., SEEHOFER, D. & NEUHAUS, P. 2009. Factors influencing the indocyanine green (ICG) test: additional impact of acute cholestasis. *Hepatogastroenterology*, 56, 734-8.
- STOCKMANN, M., LOCK, J. F., MALINOWSKI, M., NIEHUES, S. M., SEEHOFER, D. & NEUHAUS, P. 2010. The LiMAX test: a new liver function test for predicting postoperative outcome in liver surgery. *HPB*, 12(2), 139-46.
- STREMMEL, W., WOJDAT, R., GROTEGUTH, R., ZOEDLER, M., EBENER, T., NIEDERAU, C., BECKER, H. & STROHMEYER, G. 1992. [Liver function tests in a clinical comparison]. *Z Gastroenterol*, 30, 784- 90.
- SUMSKIENE, J., KUPCINSKAS, L. & SUMSKAS, L. 2015. Health-related quality of life measurement in chronic liver disease patients. *Medicina (Kaunas)*, 51, 201-8.
- SUMSKIENE, J., SUMSKAS, L., PETRAUSKAS, D. & KUPCINSKAS, L. 2006. Disease-specific health-related quality of life and its determinants in liver cirrhosis patients in Lithuania. *World J Gastroenterol*, 12, 7792-7.
- TAENZER, P., BULTZ, B. D., CARLSON, L. E., SPECA, M., DEGAGNE, T., OLSON, K., DOLL, R. & ROSBERGER, Z. 2000. Impact of computerized quality of life screening on physician behaviour and patient satisfaction in lung cancer outpatients.

- Psychooncology*, 9, 203-13.
- TAJIKA, M., KATO, M., MOHRI, H., MIWA, Y., KATO, T., OHNISHI, H. & MORIWAKI, H. 2002. Prognostic value of energy metabolism in patients with viral liver cirrhosis. *Nutrition*, 18, 229-34.
- TASDEMIR, V., OGUZ, A. K., SAYIN, I. & ERGUN, I. 2015. Hyponatremia in the outpatient setting: clinical characteristics, risk factors, and outcome. *Int Urol Nephrol*, 47, 1977-83.
- TESSARI, P. 2003. Protein metabolism in liver cirrhosis: from albumin to muscle myofibrils. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 6, 79-85.
- THIELE, M., ASKGAARD, G., TIMM, H. B., HAMBERG, O. & GLUUD, L. L. 2013. Predictors of health-related quality of life in outpatients with cirrhosis: results from a prospective cohort. *Hepat Res Treat*, 2013, 479639.
- THUMER, O., HUTTEMANN, E. & SAKKA, S. G. 2007. [Indocyanine green plasma disappearance rate. Marker of partial hepato-splanchnic ischemia]. *Anaesthesist*, 56, 339-44.
- TORRES-VALADEZ, R., ROMAN, S., JOSE-ABREGO, A., SEPULVEDA-VILLEGAS, M., OJEDA-GRANADOS, C., RIVERA-INIGUEZ, I. & PANDURO, A. 2017. Early Detection of Liver Damage in Mexican Patients with Chronic Liver Disease. *J Transl Int Med*, 5, 49-57.
- TRIPODI, A., CHANTARANGKUL, V., PRIMIGNANI, M., FABRIS, F., DELL'ERA, A., SEI, C. & MANNUCCI, P. M. 2007. The international normalized ratio calibrated for cirrhosis (INR(liver)) normalizes prothrombin time results for model for end-stage liver disease calculation. *Hepatology*, 46, 520- 7.
- TROTTER, J. F., BRIMHALL, B., ARJAL, R. & PHILLIPS, C. 2004. Specific laboratory methodologies achieve higher model for endstage liver disease (MELD) scores for patients listed for liver transplantation. *Liver Transpl*, 10, 995-1000.
- UDOMPAP, P., KIM, D. & KIM, W. R. 2015. Current and Future Burden of Chronic Nonmalignant Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 13, 2031-41.
- VAN DER PLAS, S. M., HANSEN, B. E., DE BOER, J. B., STIJNEN, T., PASSCHIER, J., DE MAN, R. A. & SCHALM, S. W. 2004. The Liver Disease Symptom Index 2.0; validation of a disease-specific questionnaire. *Qual Life Res*, 13, 1469-81.
- VELIKOVA, G., BOOTH, L., SMITH, A. B., BROWN, P. M., LYNCH, P., BROWN, J. M. & SELBY, P. J. 2004. Measuring quality of life in routine oncology practice improves communication and patient well- being: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol*, 22,

714-24.

- VOLK, M. L., TOCCO, R. S., BAZICK, J., RAKOSKI, M. O. & LOK, A. S. 2012. Hospital readmissions among patients with decompensated cirrhosis. *Am J Gastroenterol*, 107, 247-52.
- VOS, J. J., SCHEEREN, T. W., LUKES, D. J., DE BOER, M. T., HENDRIKS, H. G. & WIETASCH, J. K. 2013. Intraoperative ICG plasma disappearance rate helps to predict absence of early postoperative complications after orthotopic liver transplantation. *J Clin Monit Comput*, 27, 591-8.
- WAI, C. T., GREENSON, J. K., FONTANA, R. J., KALBFLEISCH, J. D., MARRERO, J. A., CONJEEVARAM, H. S. & LOK, A. S. 2003. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*, 38, 518-26.
- WALKER, C., THIMME, R. & BAUSCH, B. 2015. [Fibroscan of the liver]. *Dtsch Med Wochenschr*, 140, 267- 70.
- WEISMULLER, T. J., NEGM, A., BECKER, T., BARG-HOCK, H., KLEMPNAUER, J., MANN, M. P. & STRASSBURG, C. P. 2009. The introduction of MELD-based organ allocation impacts 3-month survival after liver transplantation by influencing pretransplant patient characteristics. *Transpl Int*, 22, 970-8.
- WIESNER, R. H., MCDIARMID, S. V., KAMATH, P. S., EDWARDS, E. B., MALINCHOC, M., KREMERS, W. K., KROM, R. A. & KIM, W. R. 2001. MELD and PELD: application of survival models to liver allocation. *Liver Transpl*, 7, 567-80.
- WONG, R. J., AGUILAR, M., GISH, R. G., CHEUNG, R. & AHMED, A. 2015. The impact of pretransplant hepatic encephalopathy on survival following liver transplantation. *Liver Transpl*, 21, 873-80.
- YOUNOSSI, Z., KALLMAN, J. & KINCAID, J. 2007. The effects of HCV infection and management on health-related quality of life. *Hepatology*, 45, 806-16.
- YOUNOSSI, Z. M., BOPARAI, N., PRICE, L. L., KIWI, M. L., MCCORMICK, M. & GUYATT, G. 2001. Health-related quality of life in chronic liver disease: the impact of type and severity of disease. *Am J Gastroenterol*, 96, 2199-205.
- YOUNOSSI, Z. M., GUYATT, G., KIWI, M., BOPARAI, N. & KING, D. 1999. Development of a disease specific questionnaire to measure health related quality of life in patients with chronic liver disease. *Gut*, 45, 295-300.
- ZATONSKI, W. A., SULKOWSKA, U., MANCZUK, M., REHM, J., BOFFETTA, P., LOWENFELS, A. B. & LA VECCHIA, C. 2010. Liver cirrhosis mortality in Europe, with

- special attention to Central and Eastern Europe. *Eur Addict Res*, 16, 193-201.
- ZHANG, Q., GUO, X., ZHAO, S., PANG, X., WANG, Y., ZHANG, Y. & CHI, B. 2016. Prognostic performance of clinical indices and model scorings for acute-on-chronic liver failure: A study of 164 patients. *Exp Ther Med*, 11, 1348-1354.
- ZHANG, Q. B., CHEN, Y. T., LIAN, G. D., QIAN, C. C., CHEN, S. J. & HUANG, K. H. 2012. A combination of models for end-stage liver disease and cirrhosis-related complications to predict the prognosis of liver cirrhosis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 36, 583-91.
- ZIPPRICH, A., KUSS, O., ROGOWSKI, S., KLEBER, G., LOTTERER, E., SEUFFERLEIN, T., FLEIG, W. E. & DOLLINGER, M. M. 2010. Incorporating indocyanin green clearance into the Model for End Stage Liver Disease (MELD-ICG) improves prognostic accuracy in intermediate to advanced cirrhosis. *Gut*, 59, 963-8.

8. Anhang

8.1. Chronic Liver Disease Questionnaire, deutsche Version

Fragebogen zur Lebensqualität bei Lebererkrankungen CLDQ-D

Name: _____

Datum/ Uhrzeit: _____

Vorname: _____

Monat: _____

Geburtsdatum: _____

CODE: _____

Untersucher: _____

1.	Wie häufig haben Sie sich in den letzten 2 Wochen durch ein Gefühl, dass ihr Bauch aufgetrieben ist, beeinträchtigt gefühlt?						
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	immer	meistens	häufig	wiederholt	manchmal	selten	nie
2.	Wie häufig haben Sie sich während der letzten 2 Wochen müde oder erschöpft gefühlt?						
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	immer	meistens	häufig	wiederholt	manchmal	selten	nie
3.	Wie oft haben sie während der letzten 2 Wochen körperliche Schmerzen gehabt?						
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	immer	meistens	häufig	wiederholt	manchmal	selten	nie
4.	Wie oft haben Sie sich in den letzten 2 Wochen tagsüber schläfrig gefühlt?						
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	immer	meistens	häufig	wiederholt	manchmal	selten	nie
5.	Wie häufig haben Sie in den letzten 2 Wochen Bauchschmerzen gehabt?						
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	immer	meistens	häufig	wiederholt	manchmal	selten	nie
6.	Wie häufig sind Sie in den letzten 2 Wochen bei Alltagsaktivitäten durch Kurzatmigkeit eingeschränkt gewesen?						
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	immer	meistens	häufig	wiederholt	manchmal	selten	nie
7.	Wie häufig haben Sie in den letzten 2 Wochen nicht so viel essen können, wie Sie gewollt haben?						
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	immer	meistens	häufig	wiederholt	manchmal	selten	nie
8.	Wie häufig sind Sie in den letzten 2 Wochen durch verringerte Leistungsfähigkeit beeinträchtigt gewesen?						
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	immer	meistens	häufig	wiederholt	manchmal	selten	nie
9.	Wie oft haben Sie in den letzten 2 Wochen Probleme gehabt, schwere Gegenstände hochzuheben oder zu tragen?						
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	immer	meistens	häufig	wiederholt	manchmal	selten	nie
10.	Wie oft haben Sie sich in den letzten 2 Wochen ängstlich gefühlt?						
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	immer	meistens	häufig	wiederholt	manchmal	selten	nie

11.	Wie oft haben Sie in den letzten 2 Wochen das Gefühl gehabt, dass Ihre nachgelassen hat?						
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	immer	meistens	häufig	wiederholt	manchmal	selten	nie
12.	Wie häufig haben Sie sich in den letzten 2 Wochen unglücklich gefühlt?						
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	immer	meistens	häufig	wiederholt	manchmal	selten	nie
13.	Wie oft haben Sie sich in den letzten 2 Wochen schläfrig gefühlt?						
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	immer	meistens	häufig	wiederholt	manchmal	selten	nie
14.	Wie häufig hat es Sie in den letzten 2 Wochen gestört, dass Sie nicht alles haben essen dürfen?						
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	immer	meistens	häufig	wiederholt	manchmal	selten	nie
15.	Wie oft sind Sie in den letzten 2 Wochen leicht reizbar gewesen?						
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	immer	meistens	häufig	wiederholt	manchmal	selten	nie
16.	Wie häufig haben Sie in den letzten 2 Wochen Schlafprobleme gehabt?						
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	immer	meistens	häufig	wiederholt	manchmal	selten	nie
17.	Wie häufig hat Sie in den letzten 2 Wochen ein Gefühl des Unbehagens im Bauch gestört?						
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	immer	meistens	häufig	wiederholt	manchmal	selten	nie
18.	Wie häufig haben Sie sich in den letzten 2 Wochen Sorgen über die Auswirkungen Ihrer Lebererkrankung auf Ihre Familie gemacht?						
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	immer	meistens	häufig	wiederholt	manchmal	selten	nie
19.	Wie häufig haben Sie in den letzten 2 Wochen Stimmungsschwankungen gehabt?						
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	immer	meistens	häufig	wiederholt	manchmal	selten	nie
20.	Wie oft haben Sie in den letzten zwei Wochen Schwierigkeiten gehabt, abends einzuschlafen?						
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	immer	meistens	häufig	wiederholt	manchmal	selten	nie
21.	Wie oft haben Sie in den letzten 2 Wochen Muskelkrämpfe gehabt?						
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	immer	meistens	häufig	wiederholt	manchmal	selten	nie
22.	Wie häufig haben Sie sich in den letzten 2 Wochen darüber Sorgen gemacht, dass sich Ihre Symptome verschlimmern könnten?						
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	immer	meistens	häufig	wiederholt	manchmal	selten	nie
23.	Wie häufig haben Sie in den letzten 2 Wochen einen trockenen Mund gehabt?						
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	immer	meistens	häufig	wiederholt	manchmal	selten	nie
24.	Wie häufig haben Sie sich in den letzten 2 Wochen niedergeschlagen gefühlt?						
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	immer	meistens	häufig	wiederholt	manchmal	selten	nie

25.	Wie häufig haben Sie sich in den letzten 2 Wochen darüber gesorgt, dass sich Ihr Zustand verschlechtern könnte?						
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	immer	meistens	häufig	wiederholt	manchmal	selten	nie
26.	Wie häufig haben Sie in den letzten 2 Wochen Konzentrationsprobleme gehabt?						
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	immer	meistens	häufig	wiederholt	manchmal	selten	nie
27.	Wie häufig sind Sie in den letzten 2 Wochen durch Juckreiz geplagt worden?						
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	immer	meistens	häufig	wiederholt	manchmal	selten	nie
28.	Wie häufig haben Sie sich in den letzten 2 Wochen darüber gesorgt, dass Sie sich nie wieder besser fühlen könnten?						
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	immer	meistens	häufig	wiederholt	manchmal	selten	nie
29.	Wie häufig haben Sie sich in den letzten 2 Wochen darüber Gedanken gemacht, ob eine Leber verfügbar ist, falls bei Ihnen eine Lebertransplantation notwendig ist?						
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	immer	meistens	häufig	wiederholt	manchmal	selten	nie

Auswertung des CLDQ-D							
Abdominelle Symptome AS (1 + 5 + 17) : 3 =							
Müdigkeit Mü (2 + 4 + 8 + 11 + 13) : 5 =							
Systemische Symptome SS (3 + 6 + 21 + 23 + 27) : 5 =							
Aktivität Ak (7 + 9 + 14) : 3 =							
Emotionale Funktionen EF (10 + 12 + 15 + 16 + 19 + 20 + 24 + 26) : 8 =							
Sorgen So (18 + 22 + 25 + 28 + 29) : 5 =							
Gesamtwert (AS + Mü + SS + Ak + EF + So) : 6 =							

9. Eidesstattliche Erklärung

Ich, Stephanie Hennig, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Aszitesgrad und Pseudocholinesterase als unabhängige, die Lebensqualität von Patienten auf der Lebertransplantationswarteliste beeinträchtigende Faktoren, selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, welche auf Arbeiten anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.

Datum: _____

Unterschrift: _____

10. Anteilserklärung

Teilergebnisse dieser Arbeit sind, wie bereits im Vorwort erwähnt, im Dezember 2014 im Artikel „Predictors of quality of life in patients evaluated for liver transplantation“ von Maximilian Jara, Jan Bednarsch, Maciej Malinowski, Katja Lüttgert, James Orr, Gero Puhl, Daniel Seehofer, Peter Neuhaus und Martin Stockmann im Journal Clinical Transplantation erschienen.

Zum Eigenanteil an der Entstehung dieses Artikels gehören Patienteneinschluss, klinische Untersuchung der Studienteilnehmer, Erhebung von Laborparametern und Bestimmung der Leberfunktion mittels LiMAx- und ICG-Test sowie die Evaluation der aktuellen Lebensqualität mittels Chronic Liver Disease Questionnaire (deutsche Version), die statistische Auswertung aller weiteren in dieser Monografie aufgeführten Untersuchungen (inklusive der abgebildeten Tabellen und Abbildungen) sowie anschließende Bewertung und Beurteilung.

Datum: _____

Unterschrift: _____

11. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

12. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich persönlich bei all denen bedanken, die mir während meiner Doktorarbeit unterstützend zur Seite standen.

Zuerst möchte ich meinen Betreuern, Herrn Prof. Dr. med. Martin Stockmann und Herrn Dr. med. Maximilian Jara, für die Bereitstellung der notwendigen Geräte und Materialien zur Erhebung meiner Studiendaten sowie die kontinuierliche Betreuung und produktive Kritik bei Erstellung meiner Arbeit herzlich danken.

Desweiteren danke ich der Firma Humedics, welche das LiMAx-Messgerät zur Bestimmung der Leberfunktion zur Verfügung stellte.

Ein besonderer Dank gilt außerdem allen Patienten, welche trotz ihrer gesundheitlichen Einschränkungen bereitwillig an dieser Studie teilnahmen und ohne die, diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Ebenfalls bedanken, möchte ich mich bei meinen ehemaligen Kommilitonen sowie der gesamten Arbeitsgruppe Stockmann, für die kollegiale Zusammenarbeit und fachliche sowie mentale Hilfe in schwierigen Situationen.

Danken möchte ich darüber hinaus meiner Familie und meinen Freunden, die mir während des gesamten Studiums und bei der Verfassung dieser Arbeit, unterstützend zur Seite standen.