

Aus der Klinik für Innere Medizin V  
- Pneumologie, Allergologie, Beatmungs- und Umweltmedizin -  
der Medizinischen Fakultät  
des Universitätsklinikums des Saarlandes, Homburg/Saar  
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Robert Bals

Einfluss von Geschlecht, Alter und Komorbiditäten auf die Lebensqualität bei Patienten mit Alpha-1-  
Antitrypsin-Mangel

Dissertation  
zur Erlangung des Grades  
eines Doktors der Medizin  
des Fachbereichs Humanmedizin  
der Universität des Saarlandes  
Homburg 2024

vorgelegt von  
Sarah Jasmin Junius  
geboren am 13.07.1999  
in Zeven

## Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung .....	6
1.2. Abstract .....	7
2. Einleitung .....	8
2.1. Pathophysiologie des AATMs.....	8
2.2. Lebermanifestation .....	9
2.3. Genetik .....	10
2.4. Diagnostik .....	11
2.5. Einfluss des AATMs auf die Lebensqualität.....	14
2.6. Therapiemöglichkeiten.....	15
2.6.1. Lunge.....	15
2.6.2. Leber.....	17
2.6.3. Allgemeine Lebensqualität.....	17
2.7. Beschreibung des Fragebogens .....	19
2.7.1. CAT.....	19
2.7.2. EQ-5D-5L-Fragebogen .....	19
2.7.3. CLDQ-D.....	20
2.7.4. Zusätzliche Fragen zur Lebensqualität.....	20
3. Ziel der Arbeit / Fragestellung .....	22
4. Material und Methodik.....	23
4.1. Studienprotokoll – Studiendesign .....	23
4.2. Register und Aachener Register .....	24

4.3. Auswertung .....	24
4.4. Neue Variablen.....	26
4.5. Umgang mit fehlenden und unplausiblen Werten .....	27
5. Ergebnisse .....	28
5.1. Deskriptive Stichprobenanalyse und Fragebogenauswertung .....	28
5.1.1. Basisdaten des Gesamtkollektivs .....	28
5.2. Zusammenhang zwischen Lebensqualität, Alter und Geschlecht .....	34
5.3. Zusammenhang zwischen Lebensqualität und Komorbiditäten.....	36
5.4. Zusammenhang zwischen AATM-Subtyp, Alter und Geschlecht .....	41
5.5. Korrelation zwischen AATM-Typ, Lebensqualität und Komorbiditäten.....	44
5.6. Dauer seit Diagnose und Komorbiditäten .....	46
5.7. Zusammenhang zwischen den ausgewählten AATM-Schwerpunkten & der Lebensqualität... 47	
5.7.1. Schwerpunkt Lunge & Lebensqualität .....	47
5.7.2. Schwerpunkt Leber & Lebensqualität .....	49
5.7.3. Schwerpunkt Haut & Lebensqualität.....	50
5.7.4. Schwerpunkt Andere & Lebensqualität.....	52
5.7.5. Schwerpunkt Unbekannt & Lebensqualität.....	53
5.7.6. Zusammenfassung der Korrelation zwischen AATM-Schwerpunkt und Lebensqualität ...	54
5.8. Multiple Regressionsanalyse der Einflussfaktoren auf die Lebensqualität .....	55
5.8.1. Einflussfaktoren auf den EQ-Index .....	55
5.8.2. Einflussfaktoren auf die EQ-VAS .....	56
5.8.3. Einflussfaktoren auf den CAT.....	58

5.8.4. Einflussfaktoren auf den CLDQ-D.....	59
5.8.5. Regression der spezifischen Komorbiditäten .....	61
6. Diskussion .....	67
6.1. Bewertung der allgemeinen Lebensqualität .....	67
6.2. Lebensqualität, Alter und Geschlecht.....	68
6.3. Lebensqualität und Komorbiditäten .....	69
6.4. AATM-Subtyp, Alter und Lebensqualität.....	73
6.5. AATM-Typ und Komorbiditäten .....	74
6.6. Dauer seit Diagnose und Komorbiditäten .....	75
6.7. Schwerpunkte des AATMs und Lebensqualität .....	75
6.7.1. Schwerpunkt Lunge.....	75
6.7.2 Schwerpunkt Leber.....	76
6.7.3. Schwerpunkt Haut .....	77
6.7.4. Schwerpunkt Andere .....	77
6.8. Stärken und Limitationen der Studie.....	78
6.9. Schlussfolgerung und Perspektiven.....	80
7. Literaturverzeichnis.....	81
7.1. Study protocol – Quellen.....	91
8. Abbildungsverzeichnis .....	93
9. Tabellenverzeichnis.....	93
10. Abkürzungsverzeichnis .....	97
11. Publikationen.....	99

12. Anhang .....	100
13. Danksagung .....	116
14. Lebenslauf .....	117

Disclaimer: Alle Anreden in dieser Dissertation beziehen sich auf männlich/weiblich/divers (m/w/d). Alle Bezeichnungen von Personen gelten für alle Geschlechter gleichermaßen. Die folgende Arbeit richtet sich nach den lateinischen Konjugationsregeln. Für eine verbesserte und verständlichere Lesbarkeit wird auf die explizite Anpassung aller personenbezogenen Nomen verzichtet.

## **1. Zusammenfassung**

Einleitung: Der Alpha-1-Antitrypsin-Mangel (AATM) ist eine seltene, hereditäre Erkrankung, welche sich in hepatischen und pulmonalen Erkrankungen manifestieren kann. Bisher gibt es nur wenige Studien, die die Korrelation von Geschlecht, Alter, Komorbiditäten sowie Alpha-1-Antitrypsin-Mangel-Subtyp mit der gesundheitsbezogenen Lebensqualität dieser Patienten untersuchen. Das Ziel der Arbeit ist es, diesen Zusammenhängen in einem deutschen Patientenkollektiv nachzugehen.

Methodik: Eingeschlossen wurden 696 Probanden ( $58,8 \pm 12,7$  Jahre) durch eine Internet-basierte Fragebogenaktion sowie durch das Homburger Lungenregister und das Aachener Leberregister. Ausgeschlossen wurden Patienten < 18 Jahre sowie nicht-registrierte Patienten. Die Lebensqualität wurde mittels der Fragebögen EQ-5D-5L, EQ-VAS, CAT und CLDQ-D subjektiv durch die Patienten erfasst. Es wurden elf Komorbiditäten und fünf Schwerpunkte (Lunge, Leber, Haut, Andere, Unbekannt) der Erkrankung abgefragt.

Ergebnisse: Die fünf häufigsten Erkrankungen waren: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD, 35,63 %), das Asthma bronchiale (16,09 %), die arterielle Hypertonie (10,94 %), die Depression (8,59 %) und die Angststörung (7,81 %). Die Schwerpunkte „Lunge“ (64,25%) und „Leber“ (15,42%) wurden am häufigsten angegeben. Es konnte kein Zusammenhang zwischen der Dauer seit Diagnose mit der Anzahl und dem Vorliegen von Komorbiditäten gefunden werden. Die Lebensqualität nahm mit zunehmendem Alter sowie steigender Anzahl an Komorbiditäten ab. Die männlichen Teilnehmer zeigten in einigen Punkten schlechtere Lebensqualität-Werte auf. Es ergab sich eine Korrelation zwischen den Alpha-1-Antitrypsin-Mangel-Subtypen und der Komorbidität „chronisch obstruktive Lungenerkrankung“. Die Schwerpunkte der Erkrankung (Lunge, Leber, Haut, Andere) zeigten eine Korrelation mit einer verminderten Lebensqualität auf. Der Summenscore der Komorbiditäten stellte sich als signifikante Einflussvariable auf die Lebensqualität-Fragebögen in multiplen Regressionsmodellen dar.

Schlussfolgerung: Die Komorbiditäten sowie der Schwerpunkt des Alpha-1-Antitrypsin-Mangels sind wichtige Einflussfaktoren auf die Lebensqualität der Patienten mit dieser Erkrankung. Der Gesundheitsstatus kann gut mit den oben genannten Fragebögen erfasst werden.

## 1.2. Abstract

**Introduction:** Alpha-1-antitrypsin deficiency (AATD) is a rare, hereditary disease which can manifest in hepatic and pulmonary diseases. There are only a few studies that investigate the correlation of sex, age, comorbidities and the subtype of the alpha-1-antitrypsin deficiency with the health-related quality of life. The aim of this study is to investigate these relationships in a German patient collective.

**Methods:** 696 probands ( $58,8 \pm 12,7$  years) were included in an internet-based questionnaire campaign as well as by the Homburg Lung Registry and the Aachen Liver Registry. Patients < 18 years and non-registered patients were excluded. The quality of life was assessed using the questionnaires EQ-5D-5L, EQ-VAS, CAT and CLDQ-D. Eleven comorbidities and five focal points (lung, liver, skin, others, unknown) of the disease were surveyed.

**Results:** The five most common diseases were: chronic obstructive pulmonary disease (COPD, 35,63 %), bronchial asthma (16,09 %), arterial hypertension (10,94 %), depression (8,59 %) and anxiety disorder (7,81 %). The focal points “lung” (64,25 %) and “liver” (15,42 %) were most frequently stated. No correlation could be found between the time since diagnosis with the number and presence of comorbidities. Quality of life declined with increasing age and increasing number of comorbidities. In some points, the male participants showed lower quality of life scores. There was a correlation between the alpha-1-antitrypsin-deficiency-subtype and the comorbidity “chronic obstructive pulmonary disease”. The focal points of the disease (lung, liver, skin, others) were associated with a reduced quality of life. The sum score of the comorbidities was a significant influencing variable on the quality of life questionnaires in multiple regression models.

**Conclusion:** The comorbidities and the alpha-1-antitrypsin-deficiency-focus are important factors influencing the quality of life of patients with this disease. The health status can be easily assessed with the questionnaires mentioned above.

## 2. Einleitung

Der Alpha-1-Antitrypsin-Mangel (AATM) ist eine seltene, autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung mit einer Prävalenz des PiZZ-Typs von etwa 1:4.000 in Deutschland (Blanco et al. 2017), wobei die exakte Prävalenz schwierig zu bestimmen ist. Bei der vorliegenden Erkrankung liegt die Serum-Konzentration des Alpha-1-Antitrypsins unterhalb des Normwerts. Hierdurch können sowohl Lebererkrankungen, welche typischerweise ab dem Neugeborenenalter vorkommen, als auch Lungenerkrankungen, typischerweise im Erwachsenenalter, auftreten (Orphanet, 2021).

### 2.1. Pathophysiologie des AATMs

Das Alpha-1-Antitrypsin ist ein einkettiges Glykoprotein, welches hauptsächlich in Hepatozyten gebildet wird (Wise 2022). Es gehört zu den Alpha-1-Globulinen, weshalb es bei der Serumelektrophorese der Alpha-1-Fraktion zugeordnet wird.

In geringen Mengen wird AAT ebenfalls von Monozyten, Makrophagen, intestinalen und kornealen Epithelien sowie pulmonalen Zellen synthetisiert (Bals et al. 2011). Generell wird AAT als Alpha-1-Protease-Inhibitor bezeichnet, da es verschiedene Serinproteasen inhibiert und nicht nur das namensgebende, spezifische Trypsin. AAT dient der Regulierung des „Protease-Antiprotease-Gleichgewichts“, welches insbesondere in der Lunge von außerordentlicher Bedeutung ist. Hier werden physiologisch bestimmte Proteasen freigesetzt, in erster Linie ist dies die Serinprotease „neutrophile Elastase (NE)“, welche von neutrophilen Granulozyten produziert wird. Ihre bedeutsame Aufgabe ist die Immunabwehr in der Lunge durch proteolytische Spaltung von Membranproteinen von Bakterien, wie zum Beispiel von *Escherichia coli*. AAT wurde als Bindungspartner für das EspB identifiziert und reduziert die Hämolyse durch EPEC stark. Es wird davon ausgegangen, dass die Abwehrfunktion von AAT möglicherweise auch gegen andere bakterielle Krankheitserreger wirkt (Knappstein et al. 2004).

Eine exzessiv erhöhte enzymatische Aktivität der NE führt zur Destruktion des Alveolargerüsts und ist damit unter anderem ein Grund für die Entstehung eines Lungenemphysems. Durch den Verlust der Elastizität kommt es in den distalen Atemwegen zu einer expiratorischen Instabilität der Bronchien, was zu einem Kollaps dieser in der Expiration führt. Demzufolge verschließen sich diese, bevor die Alveolen ausreichend entlüftet werden können. Dieses Phänomen wird als „trapped air phenomenon“ bezeichnet (Herold et al. 2022).

Als Antiprotease (Proteaseninhibitor) mit der höchsten Plasmakonzentration ist AAT der wichtigste Gegenspieler der humanen Leukozytenelastase und verhindert somit die abnorme Destruktion des Lungengewebes, welches folglich der Lungenprotektion dient. Deshalb stellt die wichtigste Aufgabe des AAT-



Proteins den Schutz der distalen Atemwege vor dem proteolytischen Abbau durch die Leukozytenelastase dar.

Bei einem Ungleichgewicht dieses Konzepts zu Ungunsten der AAT kommt es zu einer vermehrten Aktivität der NE. Es resultiert eine vermehrte Zerstörung des Lungengewebes, welches sich klinisch, wie oben bereits beschrieben, als Lungenemphysem, Bronchiektasen und COPD manifestiert (Bals et al. 2011). Insbesondere für den Beginn des Emphysems ist die Exposition von Nikotin und berufsbedingten Stäuben sowie erregerbedingte Infekte von großer Bedeutung. Diese verschlimmern die oben bereits genannten Erkrankungen deutlich (Torres-Durán et al. 2018). Fehlen diese Noxen, ist es für die Betroffenen möglich, ein standardmäßiges Lebensalter zu erreichen. Bei Einwirkung jener sterben die Patienten 1-2 Jahrzehnte früher aufgrund des vorzeitig entstehenden, panlobulären Lungenemphysems und dessen Folgen (Herold et al. 2022).

## 2.2. Lebermanifestation

Der Mangel an AAT-Protein kann schwere Lebererkrankungen hervorrufen. Diese treten insbesondere bei homozygoten Formen (PiZZ-Subtyp) im Kindesalter als Ikterus neonatorum prolongatus, Hepatomegalie und erhöhte Leberenzyme im Blut auf. Eine pulmonale Manifestation ist im Kindesalter nicht zu erwarten (Grothues et al. 2020; Katzer et al. 2022). Im Erwachsenenalter manifestiert sich der AATM dann auch mit teils schwerwiegender Lungenbeteiligung.

Durch die Mutation des SERPINA-Gens hervorgerufene Konformationsstörung des AAT kommt es zur Akkumulation der fehlgebildeten Proteine in den Hepatozyten. Die genaue Pathophysiologie ist bisher noch unklar, jedoch wird angenommen, dass die Hepatozytenschädigung durch mitochondriale Dysfunktion, endoplasmatischen Stress und Überlastungsreaktionen (ER-Stress) ausgelöst wird (Torres-Durán et al. 2018). Als ER-Stress wird ein Zustand verstanden, bei dem es aufgrund einer gestörten Faltung von Proteinen zu einer Ansammlung dieser im Lumen des Endoplasmatischen Retikulums (ER) kommt. Durch ER-assoziierte Proteinabbauwege (ERAD) können diese fehlgefalteten Proteine eliminiert werden (Hetz et al. 2020). Auf die genauen Abbauvorgänge wird hier nicht eingegangen. Klinische Folgen sind hier vor allem Leberzirrhose, Hepatitis, hepatozelluläre Karzinome sowie cANCA-positive Vaskulitiden.

Ferner ist das AAT-Protein ein Akute-Phase-Protein und wird folglich bei akuten sowie bei Schüben chronisch entzündlicher Prozesse, (Bronchial-) Karzinome, als auch bei Schwangerschaften und Östrogenbehandlungen vermehrt produziert (Bals et al. 2011).

### 2.3. Genetik

Es gibt verschiedene Allele, die das AAT-Protein kodieren. Das häufigste Allel ist das M-Allel, welches als homozygoter PiMM-Typ den „normalen“, gesunden Phänotyp darstellt (zwei gesunde M-Allele, MM). Er kommt bei 93% der Bevölkerung vor. Es gibt die sogenannten „Mangel-Allele“ S, Z und Null (Dörner et al. 2013), wobei bei den meisten Patienten vor allem das S- und Z-Allel betroffen ist. Des Weiteren wurden weitere „Mangel-Allele“ gefunden, welche aber weitaus seltener vorkommen. Dazu gehören die Allele F, I, Q, P und T. Es gibt dabei sowohl homozygote als auch heterozygote Merkmalsträger. Insgesamt kann gesagt werden, dass die homozygoten Ausprägungen PiZZ und Pi00 die schwere Form des AATM darstellen, während die heterozygoten Allele ein geringeres (PiMZ, PiMS) bis mittelschweres (PiSZ) Risiko aufweisen.

Ursächlich für den Mangel an AAT ist eine Mutation auf dem SERPINA-Gen, welches auf dem Chromosom 14 in der Region 14q32.1 liegt. „SERPINA“ ist dabei die Abkürzung für „Serin-Protease-Inhibitor Serpin A1“. Die Mutation wird autosomal-kodominant vererbt und sorgt für eine verminderte oder auch fehlende Produktion und Freisetzung des Proteins in der Leber (siehe oben). Die PiZZ-Mutation ist die häufigste klinisch relevante Mutation und wird durch einen Einzel-Nukleotid-Polymorphismus (Glu342Lys) im Exon 5 des SERPINA-1Gens verursacht. Dies führt zu einer Fehlfaltung und Polymerisation des AAT-Proteins, sodass es in den Hepatozyten akkumuliert und zu chronischer Leberschädigung führen kann (Buck et al. 2022; Lu et al. 2022). Die Abkürzung „Pi“ steht für „Protease-Inhibitor“. Dem nachgestellt sind zwei Großbuchstaben, die den Zustand der beiden Allele angeben (homozygot oder heterozygot).

Homozygote PiZZ-Merkmalsträger haben das größte Risiko der Ausbildung eines Lungenemphysems. Überdies hinaus haben etwa 25 % dieser Erkrankten bereits in der Kindheit Probleme mit der Leber, wobei hier das Risiko insbesondere der Entwicklung des hepatozellulären Karzinoms nicht außer Acht zu lassen ist. Insgesamt geht der homozygote Phänotyp mit einer stark erniedrigten AAT-Serumkonzentration einher (<0,3 g/l) (Stoller et al. 1933-2024), was die im Kindheitsalter auftretenden und ausgeprägten Symptome erklärt. Beim Phänotyp Pi00 wird gar kein AAT-Protein produziert, weshalb im Serum kein Nachweis des AATs erfolgen kann. Diese homozygote Ausprägung ist sehr selten, hat jedoch ein stark ausgeprägtes Krankheitsbild zur Folge (Stoller et al. 1993-2024).

Die Mutation des AAT-Proteins, welche durch das S-Allel hervorgerufen wird, führt nicht zu einer Polymerisierung und Akkumulation in der Leber. Erst, wenn ein heterozygoter Phänotyp mit dem Z-Allel vorliegt (PiSZ-Phänotyp), kommt es zur Anreicherung des fehlgefalteten Proteins in den Hepatozyten. Allerdings sind die Mengen des akkumulierten Proteins gering, sodass es zum Fehlen von chronischen Lebererkrankungen und mittleren Plasmaspiegeln kommen kann (Torres-Durán et al. 2018).

Der überwiegende Anteil des fehlgefalteten Alpha-1-Proteins wird durch Autophagie oder ERAD entfernt, jedoch kommt es bei den Phänotypen (außer Pi00) zur korrekten Proteinfaltung und -sezernierung in den Kreislauf. Demzufolge werden bei Patienten mit dem Phänotyp PiSZ durchaus niedrige Konzentrationen an AAT gefunden, welche jedoch nicht ausreichen, um die humane Leukozytenelastase in der Lunge kompetent zu inhibieren (Torres-Durán et al. 2018). Die daraus resultierenden Folgen wurden bereits oben besprochen.

## 2.4. Diagnostik

Der AATM ist eine unterdiagnostizierte Erkrankung. Meist vergehen 5 bis 10 Jahre von den ersten Symptomen bis zur endgültigen Diagnose, weshalb es oft dazu kommt, dass die Patienten bei Diagnosestellung über 45 Jahre alt sind (Greulich et al. 2020). Insbesondere deshalb ist es wichtig, die Patienten frühzeitig und genau auf einen möglichen Mangel des Enzyms zu untersuchen. Um die Diagnose „AATM“ stellen zu können, gibt es verschiedene Untersuchungsmöglichkeiten, die sich von der Kontrolle der Serumkonzentration bis hin zum Lungen-Röntgen und -MRT sowie Geno- und Phänotypisierung des SERPINA-Gens erstrecken. Es existiert bisher keine eigene Leitlinie in Bezug auf die Diagnosestellung eines AATM, weshalb die Kombination verschiedener Untersuchungsmöglichkeiten in Betracht gezogen werden sollte.

Alle Patienten mit Lungenemphysem, alle COPD-Patienten unter 50 Jahre, Patienten mit Bronchiektasen oder unklaren Lungenerkrankungen sollten hinsichtlich eines AATM untersucht werden. Optimalerweise sollten alle Patienten mit chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen einmal in ihrem Leben auf einen AATM getestet werden (Vogelmeier et al. 2007). Auch ist es sinnvoll, Geschwister und Kinder von homozygoten AATM-Patienten sowie Patienten mit Lebererkrankungen unklarer Genese, Erwachsene mit nekrotisierender Pannikulitis sowie c-ANCA-positiven Vaskulitiden ebenfalls einmal auf einen möglichen Mangel des AAT-Proteins zu untersuchen (Greulich et al. 2020).

Der erste diagnostische Schritt stellt die Bestimmung der Serumkonzentration des AAT-Proteins dar. Der AAT-Referenzbereich liegt zwischen 0,9 bis 2 g/l. Ein erhöhtes Risiko für eine Mitbeteiligung und Erkrankung der Lunge wird ab einer Serumkonzentration von  $< 0,8$  g/l angegeben. Erhöhte Werte des AAT-Proteins lassen sich u.a. bei entzündlichen Prozessen nachweisen, da dieses, wie an anderer Stelle bereits genannt, ein Akute-Phase-Protein ist. Ein klinisch relevanter AATM kann bei einer Serumkonzentration von  $> 1,1$  g/l mit deutlicher Gewissheit ausgeschlossen werden (Greulich et al. 2020).

Die folgende Tabelle zeigt die durchschnittliche Serumkonzentration des AAT-Proteins bei den verschiedenen Phänotypen, welche bereits oben besprochen wurden.

Phänotyp	AAT-Serumkonzentration (g/dl)	AAT-Serumspiegel	Ausprägung der AATM-Erkrankung	Risiko einer Emphysementstehung
PiMM	> 0,95	Normal	Gesund	Keins
PiMZ / PiSS / PiSZ	< 0,9	Niedrig	Mittelschwer	Nicht sicher
PiZZ / PiZ0 / Pi00	< 0,29	Sehr niedrig	Schwer	Hoch

*Tabelle 1: AAT-Serumkonzentration bei den verschiedenen Phänotypen (modifiziert nach Stoller et al. 1993-2024 und de Vos et al. 2021)*

Beim Phänotyp PiZZ beträgt dabei die Konzentration des AAT-Proteins im Vergleich zur Norm nur 10-20 %, weshalb sie ein hohes Risiko für Leber- und Lungenerkrankungen haben. Beim Pi00-Typ ist die AAT-Serumkonzentration nicht messbar. Diese Patienten haben kein erhöhtes Risiko für Lebererkrankungen aufgrund der fehlenden Anreicherung von AAT in der Leber (Stoller et al. 1993-2024).

Des Weiteren gibt es Varianten, in denen das AAT-Protein produziert und sezerniert wird, weshalb der Serumspiegel normal sein kann. Jedoch sind diese Varianten dysfunktional, sodass die Inhibition der Elastase dennoch ausbleibt und das Krankheitsbild des AATM ausgeprägt vorliegen kann. Stand 2020 gibt es inzwischen mehr als 150 beschriebene mögliche Mutationen des SERPINA1-Gens. Allerdings stellen die daraus entstehenden, fehlfunktionierenden Varianten eher eine singuläre Seltenheit dar, weshalb bei den meisten Patienten allein durch den Serumspiegel auf einen AATM geschlossen werden kann. Essentiell wichtig ist, dass der Serumspiegel des AAT-Proteins in einem infektfreien Intervall bestimmt wird (Greulich et al. 2020), da es als Akute-Phase-Protein bei unterschiedlichen, akuten Erkrankungen produziert und sezerniert wird. Das kann den Serumspiegel verfälschen und ein pseudonormales Bild erzeugen.

In der Serumelektrophorese kann bei hereditärem AAT-Mangel eine Verminderung der Alpha-Fraktion nachgewiesen werden (Schroth et al. 2009). Dies ist allerdings keine sichere Diagnostik und bedarf weiterer Abklärung, da bei Proteinverlusten über die Nieren oder bei Proteinsynthesestörungen, wie bei Leberzirrhose, diese Fraktion sekundär erniedrigt sein kann. Ferner wird der AAT-Mangel in der Elekt-

rophorese erst dann sichtbar, wenn erhebliche Konzentrationsänderungen des Proteins vorliegen. Deshalb ist diese Untersuchung nur bei sehr schwerem AATM sinnvoll und dient eher der Verlaufskontrolle (Dörner et al. 2013). Für die weitere, eher untergeordnete Diagnostik kann zudem eine Leberbiopsie mit Immunhistochemie durchgeführt werden, bei der AAT-Aggregate als PAS-positive Einschlusskörperchen zeigen (Katzner et al. 2022).

Nach der AAT-Protein-Bestimmung im Serum ist es sinnvoll, weitere Untersuchungen zur Verifikation des Ergebnisses und zur Detektion pathogener Varianten des AATM durchzuführen. Hier folgt am ehesten eine PCR zur Genotypisierung häufiger Mutationen (S- und Z-Mutationen). Alternierend könnte eine Phänotypisierung mittels isoelektrischer Fokussierung realisiert werden, wobei hier die Proteine anhand ihrer Ladung aufgetrennt werden. Des Weiteren existieren Fälle, bei denen der Serumspiegel zwar niedrig ist, aber durch eine PCR keine Bestätigung erfolgen kann. Hier ist es sinnvoll, die kodierenden Exone des SERPINA-1-Gens zu sequenzieren und auszuwerten (Greulich et al. 2020).

Weitere, nicht invasive Verfahren stellen das Röntgen der Lunge, die pulmonale Computertomografie und Lungenfunktionstests dar. Mit den Methoden können insbesondere die Folgen der Veränderung in der Lunge nachweisen. Im Lungen-Röntgen fällt auf, dass durch das Lungenemphysem und die daraus resultierende Überblähung der Lunge das Zwerchfell tiefer steht und die Abstände zwischen den Rippen vergrößert sind. In der körperlichen Untersuchung ist daher Vorsicht geboten, da durch die Verschiebung des Zwerchfells eine Leberhypertrophie fälschlicherweise diagnostiziert werden kann. Da sich infolge des Emphysems mehr Luft in der Lunge enthalten ist, erscheint diese deutlich strahlentransparent und die periphere Gefäßzeichnung ist symmetrisch rarefiziert. Des Weiteren treten die Emphysembullae hauptsächlich in den basalen Bereichen der Lunge auf.

Die hochauflösende Computertomografie (HRCT) stellt zum Nachweis von Bronchiektasen sowie zur besseren Beurteilung des Emphysems die sensitivste Methode dar (Kauczor et al. 1995). Die häufigste Manifestation ist dabei das panlobuläre Emphysem, welches sich durch eine chronisch obstruktive Symptomatik darstellt (Ranes et al. 2005).

In der Lungenfunktionsuntersuchung (LuFu) kann eine obstruktive Ventilationsstörung festgestellt werden, wobei besonders die Verformung der Fluss-Volumen-Kurve in der Expiration auffällt (sog. „Emphysemknick“). Das Residualvolumen (RV) als auch die Totale Lungenkapazität (TLC) sind als Resultat der Lungenüberblähung erhöht. Die erniedrigte Diffusionskapazität sowie der verminderte Transferkoeffizient deuten auf eine Diffusionsstörung der Lunge hin. In der LuFu sticht überdies eine Abnahme des forcierten expiratorischen Volumens (FEV<sub>1</sub>) hervor, welches vor allem in der Praxis der gängigste Parameter zur Verlaufsbeobachtung der Krankheit ist (Herold et al. 2022).

Summa summarum ist die Diagnostik eines AATMs eine anspruchsvolle Aufgabe. Notwendig ist dabei immer eine Vernetzung disparater Testverfahren, besonders „auf unterschiedlichen biologischen Ebenen (DNA- und Proteinebene)“ (Greulich et al. 2020).

## 2.5. Einfluss des AATMs auf die Lebensqualität

Die Zufriedenheit einer Person in verschiedenen Aspekten des Lebens, welche durch die personenbezogene Gesundheit beeinflusst wird, wird als gesundheitsbezogene Lebensqualität bezeichnet. Diese ist ein mehrdimensionales Konzept, welche verschiedene Funktionen, wie körperliches, geistiges, emotionales oder soziales Befinden, abdeckt (Kwon et al. 2015).

Zu einer Verschlechterung der Lebensqualität bei AATM-Patienten führen insbesondere Exazerbationen der COPD. Exazerbationen werden nach *GOLD 2023* durch eine Zunahme von Dyspnoe und / oder Husten sowie Auswurf innerhalb von 14 Tagen definiert. Jener Zustand kann von Tachykardie und / oder Tachypnoe begleitet werden und wird meist durch (überwiegend viral bedingte) Infekte getriggert. Eine erhöhte Anzahl sowie eine Verlängerung der Dauer von Exazerbationen führt zu einer Verschlechterung der Lungenfunktion und Lebensqualität sowohl bei AATM-assoziiierter COPD als auch bei Nicht-AATM-assoziiierter COPD. Insbesondere bei häufigen Exazerbationen sinkt der Gesamtwert des SGRQ signifikant (Gauvain et al. 2015; Sandhaus et al. 2020). Eine südkoreanische Studie von *Kwon et al. 2015* zeigte bei COPD-Patienten, dass ein höherer Schweregrad der COPD mit einer geringeren Lebensqualität assoziiert war. Zudem wurde das gesundheitsbezogene Wohlbefinden durch Komorbiditäten signifikant negativ beeinflusst. Auch demografische und sozioökonomische Merkmale wirken sich negativ auf die angegebene Lebensqualität aus.

Die COVID-19-Pandemie hatte ebenfalls erheblichen Einfluss auf die Lebensqualität von AATM-Patienten. Es wurde ein Zusammenhang mit einer verschlechterten Lungenfunktion, vermehrter Angst und Stress sowie einem Rückgang des allgemeinen Wohlbefindens gefunden (Werdecker et al. 2023).

Die Lebensqualität bei Patienten mit einer Leberzirrhose im Endstadium wird insbesondere durch Schmerzen, Atemlosigkeit, Muskelkrämpfen, Schlafstörungen, Müdigkeit sowie psychologischen Symptomen, wie Angststörung und Depression, beeinflusst. Bei Männern ist die erektile Dysfunktion stark vertreten. Die Prävalenz der Symptome einer Leberzirrhose im Endstadium ähnelt dabei anderen fortgeschrittenen, chronischen Erkrankungen (Peng et al. 2019).

## 2.6. Therapiemöglichkeiten

### *2.6.1. Lunge*

Die Therapie von Patienten mit AATM besteht aus einem multimodalen Konzept, welches medikamentöse und nicht-medikamentöse Optionen vereint. Die Vermeidung einer fortschreitenden Emphysementwicklung stellt das wichtigste Therapieziel dar, da momentan keine kurativen Behandlungsmöglichkeiten vorhanden sind. Zudem sollte eine Steigerung der Lebensqualität durch Linderung der Symptome angestrebt werden. Insgesamt richtet sich die Behandlung eines AAT-Mangels nach der S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD). Vor allem spielt hier die konsequente Abstinenz von exogenen Noxen eine große Rolle, was für betroffene Patienten ein dauerhaftes Nikotinverbot und möglichst staubfreie Bedingungen am Arbeitsplatz bedeutet. Nicht-medikamentöse Therapieansätze stellen beispielsweise die Patientenedukation sowie -schulung dar, als auch Atemgymnastik inklusive des Aufbaus der Atemhilfsmuskulatur und konsequente Elimination von Komorbiditäten (Nationale Versorgungsleitlinie COPD, 2021). Auch nicht-medikamentöse Behandlungstherapien, wie beispielsweise eine pulmonale Rehabilitation, können die körperliche Leistungsfähigkeit und die gesundheitsbezogene Lebensqualität der AATM-Patienten steigern. Dieses Angebot wird insgesamt zu wenig genutzt (Sandhaus et al. 2020).

Bei AATM-Patienten mit schwer ausgeprägtem Emphysem und Atemnot kann eine gezielte Volumenreduktion durch Resektion zu einer signifikanten Erhöhung der Lebensqualität führen (Miravittles et al. 2017). Darüber hinaus sollte sichergestellt werden, dass die Impfungen gegen *Streptococcus pneumoniae* (Pneumokokken) sowie Influenzaviren und SARS-CoV2 durchgeführt und aufgefrischt werden, da Patienten mit AATM bzw. generell chronisch Lungenerkrankte zur Risikogruppe zählen (STIKO 2023; Schroth et al. 2009). Eine Infektion mit den o.g. Erregern könnte die Progression der Erkrankung fördern. Jedoch fühlen sich die meisten Patienten in Bezug auf die Risiken des SARS-CoV2 ausreichend informiert und sorgen selbstständig für Eigenschutzmaßnahmen, um eine Infektion zu vermeiden (Köhnlein et al. 2021).

Die größte Säule der AATM-Therapie besteht aus inhalativer Medikation. Die bronchospasmolytische Therapie beinhaltet sowohl inhalative Glukokortikoide als auch kurz- und langwirksame Beta2-Sympathomimetika und Parasympatholytika. Ebenfalls sind Kombinationspräparate der genannten Wirkstoffe möglich. Die genaue Medikation richtet sich individuell nach dem Patienten und ist an die Leitlinie der COPD angelehnt, auf welche an jener Stelle nicht weiter eingegangen wird (Nationale Versorgungsleitlinie COPD, 2021).

Die einzige spezifisch zugelassene Therapie ist momentan die Substitutionstherapie bei Erkrankten mit sehr schwerem AAT-Mangel. Diese ist indiziert bei einer AAT-Serumkonzentration  $< 11 \mu\text{Mol/l}$  bzw.

einem schweren AATM (PiZZ, PiSZ, Nulltyp) und einer FEV<sub>1</sub> zwischen 30-65 % Sollwert (mittelgradig eingeschränkte Lungenfunktion) (Schroth et al. 2009). Bei einer AAT-Serum-Konzentration von weniger als 11 µMol/l (0,5 g/l) liegt ein erhöhtes Risiko für eine Entwicklung eines Lungenemphysems vor, weshalb diese Konzentration als „protektive Schwelle“ angesehen wird (Köhnlein et al. 2014). Für die Therapie stehen momentan zwei humane alpha-Proteinase-Inhibitoren zur Verfügung: Prolastin® und Respreeza® (Gelbe Liste). Prolastin® wird in einer Konzentration von 60 mg Wirkstoff pro Kilogramm Körpergewicht dauerhaft einmal wöchentlich als Kurzinfusion verabreicht (Köhnlein et al. 2014; Grifols, Prolastin® 2022). Durch diese Therapie kommt es zu einem verminderten Fortschreiten des Verlusts der Lungendichte und auch die proinflammatorischen Immunprozesse nehmen ab, sodass insgesamt die Lungenstabilität erhöht werden kann. AATM-Patienten mit Bronchiektasen können insgesamt von dieser Therapie profitieren (Buck et al. 2022). Da Zigarettenrauch zur Inaktivierung des substituierten AATs führt, ist eine Therapie mit diesem Enzym nur bei absoluter Tabakabstinenz sinnvoll. Zudem stellen sowohl Eiweißunverträglichkeiten als auch ein kompletter IgA-Mangel weitere Kontraindikationen für die Augmentationstherapie dar (Köhnlein et al. 2014). Mit Hilfe der Augmentationstherapie wird auch die Lebensqualität verbessert (Teschler 2015).

Die oben beschriebene Substitutionstherapie ist jedoch sehr umstritten (Torres-Durán et al. 2018) und einige Studien zeigen auf, dass der Nutzen der AAT-Protein-Substitution möglicherweise nicht so hoch ist, wie erhofft. Die Verbesserung der Obstruktion und des Emphysems sind nur knapp statistisch signifikant, weshalb keine klinische Relevanz hervorgehoben werden kann. Es konnte zwar eine verminderte Progression der Abnahme der Lungendichte festgestellt werden, allerdings konnten keine statistisch signifikanten Verbesserungen, z.B. der Lungenfunktion, Exazerbationsfrequenz und Lebensqualität, nachgewiesen werden (Greulich et al. 2020). Es wird diskutiert, weshalb die Substitution keine relevante Verbesserung bringt. Dies läge eventuell an der Applikation der Medikamente, da besonders die Alveolarmakrophagen an der Synthese von AAT zuständig sind. Möglicherweise wären inhalative Präparate die sinnvollere Alternative zur i.v.-Therapie (Köhler, D, Dt. Ärzteblatt 2017). Insgesamt lässt sich sagen, dass die i.v.-Substitutionstherapie von den Patienten gut vertragen wird und als sicher gilt (Greulich T 2020), allerdings gibt es keinen weithin akzeptierten Beweis, dass diese Therapie die Progression der Erkrankung und die Mortalität der Patienten beeinflusst (Dickens et al. 2011).

Die Ultima Ratio ist bei Patienten im Endstadium der AAT-Erkrankung eine Lungentransplantation (Zamora et al. 2021). Die Lungentransplantation steigert signifikant die Lebensqualität, jedoch steigert sie nicht die Überlebensdauer von Patienten mit AATM (Stein et al. 2016).



### 2.6.2. Leber

Bisher gibt es keine zugelassene pharmakologische Therapie für die AATM-assoziierte Lebererkrankung. Bei sehr schwerem AAT-Mangel und fortschreitender Leberbeteiligung ist durchaus eine Transplantation der Leber anzustreben, da diese Maßnahme kurativ ist und eine Normalisierung des Serum-AAT-Spiegels nach Transplantation zur Folge hat, da die Transplantatleber AAT produzieren kann (Katzner et al. 2022; Zamora et al. 2021). Im Kindesalter macht der AATM 3,5 % aller Lebertransplantationen aus (Katzner et al. 2022). Jedoch verschlechtern Alkohol- und übermäßige Fettzufuhr die Leberfunktion, sodass eine Restriktion dieser Stoffe empfohlen wird. Auch sollte ein normaler Body-Mass-Index des Patienten angestrebt werden (Dasí 2024; Strnad et al. 2020). Die mit der Leberzirrhose einhergehenden Symptomen, wie Abgeschlagenheit, Müdigkeit, Angststörung, Depression und erektiler Dysfunktion, sollten entsprechend multidisziplinär mitbehandelt werden.

Aktuell werden neue Therapiestrategien untersucht, darunter der Einsatz von Gentherapie oder induzierten pluripotenten Stammzellen. Es werden auch Nicht-Augmentationsstrategien in Betracht gezogen, um die AAT-Polymerisation in Hepatozyten zu verhindern (Torres-Durán et al. 2018). Ein weiterer Ansatz zur Therapie eines AATM zielt auf die Induktion der Autophagie von intrazellulären AAT-Aggregaten mit Hilfe von Medikamenten wie Carbamazepin und Sirolimus bzw. Rapamycin ab. Dies führt in Mausmodellen zum Abbau von fehlgefaltetem AAT und damit zu einer Verringerung der Leberfibrose (Dasí 2024; Katzner et al. 2022). Des Weiteren soll mit Hilfe von „small interfering RNA“ (siRNA) die Produktion von AAT reduziert werden. Es befinden sich derzeit zwei Wirkstoffe hierzu in klinischen Studien (Katzner et al. 2022).

### 2.6.3. Allgemeine Lebensqualität

Die unverzichtbare wöchentliche Fahrt zu einem Krankenhaus zur Verabreichung der Augmentations-therapie wirkt sich insgesamt negativ auf die Lebensqualität der AATM-Patienten aus, da familiäre und berufliche Aufgaben nur eingeschränkt erfüllt werden können (Sandhaus et al. 2020). Aktuell werden klinische Programme entwickelt und gefördert, damit künftig die Selbstverabreichung der Augmentations-therapie durch die Patienten erfolgen kann (Torres-Durán et al. 2023). Eine Selbstverabreichung der Augmentations-therapie ist in noch keinem der europäischen Länder verfügbar (Hovárth et al. 2019), jedoch wird eine Heimtherapie beispielsweise in Frankreich, Irland, Polen und Tschechien angeboten (Annunziata et al. 2021; Hovárth et al. 2019).

Eine italienische Studie von *Annunziata et al.* zeigt eine Verbesserung der Lebensqualität von AATM-Patienten, welche sich zu Hause behandeln ließen. Während der Corona-Pandemie war der Zugang zu

den Kliniken und damit auch zur Augmentationstherapie erschwert, weshalb qualifizierte Krankenschwestern die Patienten zu Hause aufsuchten und dort die intravenöse Augmentationstherapie (im wöchentlichen Intervall) verabreichten. Dies führte zu einer signifikanten Verbesserung der Lebensqualität der betroffenen Personen. Die Patienten berichteten davon, dass sie weniger gestresst und ihre Familien und Freunde weniger belastet waren, was zu einer Verbesserung des Familienlebens und damit zu einer Steigerung der Lebensqualität führte.

Eine zweiwöchentliche Dosisstrategie mit einer Verabreichung von 120 mg Wirkstoff/kg Körpergewicht zeigt sich als weitere interessante therapeutische Option, um sowohl die Patienten als auch die Krankenhäuser zu entlasten. Allerdings gibt es bisher keine evidenten Studien zu der Langzeitwirkung dieser Verdopplung des Wirkstoffes. Dennoch hat diese Therapieoption auch einige Vorteile, wie beispielsweise reduzierte Reisekosten, weniger Zeitverlust für Vollzeitbeschäftigte oder die Möglichkeit, für einen längeren Zeitraum zu verreisen. Zudem könnte ebenfalls eine mögliche Behandlung durch lokale Gesundheitszentren in der Nähe des Patientenwohnortes zur Steigerung der Lebensqualität sowie zur Reduktion von Zeit und Kosten führen (Conde et al. 2023). Dies stellt eine praktikable Alternative zu den wöchentlichen Klinikbesuchen dar. Jedoch müssen solche Zentren zunächst errichtet und in ausreichender Anzahl bereitgestellt werden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es einige mögliche Alternativen gibt, um die Klinikaufenthalte der Patienten aufgrund der Augmentationstherapie zu verringern. Dies könnte gleichzeitig die Lebensqualität der AATM-Patienten steigern, da diese weniger in ihrem täglichen Lebensablauf beeinträchtigt sind. Die Patienten sind außerdem weniger auf die jeweiligen Familien angewiesen, da die Betroffenen nicht mehr wöchentlich in die Kliniken gebracht werden müssen. Allerdings sollten diese Möglichkeiten weiter erforscht und untersucht werden, insbesondere bezüglich ihrer Praktikabilität sowie ihrer eventuellen Folgen und Problemen in der Langzeitanwendung.

## 2.7. Beschreibung des Fragebogens

Die Grundlage für die Erhebung der vorliegenden Daten ist das sogenannte „Patient Reported Outcome Measures“, welches auch kurz „PROM“ genannt wird. Das Patient Reported Outcome stellt den Therapieerfolg dar, welcher aber subjektiv durch den Patienten dokumentiert wird. Im Gegensatz dazu steht die objektive Dokumentation durch den Behandler bzw. zuständigen Arzt. Die objektive Bewertung der Therapie kann somit um die subjektive Einschätzung des Patienten ausgeweitet und unter anderem die Lebensqualität des Patienten beurteilt werden. Die Erfassung dieser erfolgt meist durch strukturierte Fragebögen, welche als Instrumente zur Erhebung des PRO fungieren.

Die Online-Befragung der AATD-Studie zielt auf die Erfassung der Lebensqualität bei Patienten mit Alpha-1-Antitrypsin-Mangel ab. Hierzu wurde ein großer Fragebogen aus multiplen Subfragebögen erstellt, welche im Folgenden beschrieben werden. Der gesamte Fragebogen ist im Anhang hinterlegt.

### *2.7.1. CAT*

Der COPD-Assessment Test (CAT) ist ein simpler, aber reliabler Fragebogen, welcher zur Beurteilung des Gesundheitszustandes von Patienten mit COPD dient. Anhand von acht Items kann ein breites Spektrum zur Beurteilung des COPD-Schweregrades abgefragt werden. Die einzelnen Fragen können mit einer Skala von 0 bis 5 beantwortet werden. Der Summenscore (CAT-Score) wird mit Werten von 0 bis 40 bewertet, wobei ein höherer Score eine schlechtere Lebensqualität abbildet. Da der CAT kein diagnostisches Instrument darstellt, ist es wichtig, ihn im Kontext mit weiteren Informationen zu betrachten, wie beispielsweise Lungenfunktionswerten oder klinischer Untersuchung des Patienten. Insgesamt dient der CAT zur Verbesserung der Kommunikation zwischen Arzt und Patient, da er ein gemeinsames Verständnis der Lebensqualität des Patienten ermöglicht (Jones et al. 2009).

### *2.7.2. EQ-5D-5L-Fragebogen*

Ein Instrument für die Messung von Patient Reported Outcomes (PROs) ist der EQ-5D-5L-Fragebogen (European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version), mit welchem die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten unabhängig von ihrer Erkrankung beurteilt werden kann. Er ist eine Weiterentwicklung des EQ-5D-3L-Fragebogens. Mit Hilfe von fünf Fragen (Dimensionen: Mobilität, Selbstversorgung, alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen / körperliche Beschwerden, Angst / Depression) kann die allgemeine Lebensqualität der Patienten abgefragt werden. Jede der abgefragten Dimensionen hat

fünf Antwortmöglichkeiten (Levels): keine Probleme, leichte Probleme, mäßige Probleme, große Probleme, Unfähigkeit / extreme Probleme. Für jede Dimension wird je nach Level eine absolute Zahl zugeordnet, sodass sich eine fünfstellige Zahlenkombination ergibt. Die niedrigste erreichbare Kombination wäre 11111, welche einen gesunden bzw. nicht eingeschränkten Patienten darstellt (EQ-5D-5L-User Guide 2019). Diese fünfstellige Kombination wird über einen spezifischen Algorithmus in einen Index (EQ-5D-5L-Index) umgewandelt. Den bestmöglichen Gesundheitszustand repräsentiert der Indexwert 1, während der Wert 0 den schlechtmöglichen Gesundheitszustand abbildet.

Des Weiteren wird der EQ-5D-5L-Fragebogen um eine vertikale, visuelle Analogskala (VAS) ergänzt. Die Patienten können auf einer Skala von 0 bis 100 ihre aktuelle, subjektive Gesundheit am Tag des Ausfüllens des Fragebogens anhand einer Zahl angeben. Hier bezeichnet der Wert 0 die schlechtmöglichste und 100 die bestmöglichste Gesundheit (EQ-5D-5L-User Guide 2019).

### *2.7.3. CLDQ-D*

Zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit chronischen Lebererkrankungen ist der CLDQ-D (Deutsche Version des „Chronic Liver Disease Questionnaire“) ein geeigneter Fragebogen. Die gestellten Fragen beziehen sich dabei auf die jeweils vergangenen zwei Wochen. Die verschiedenen Aspekte der Lebensqualität werden durch mehrere Dimensionen abgedeckt: Müdigkeit, Aktivitätsniveau, Sorgen, emotionale Funktion, abdominelle Symptome, systemische Symptome. Anhand einer mehrstufigen Skala (Likert-Skala) können die Patienten die Aussagen bewerten, wobei die Skala der Antworten von eins (immer / zu jeder Zeit) bis sieben (nie / zu keiner Zeit) reicht. Ein Gesamtscore aus allen Antwortmöglichkeiten erlaubt die Quantifizierung der Lebensqualität und Auswirkungen der chronischen Lebererkrankung. Allgemein gilt: je höher der Gesamtscore, desto höher ist die subjektive Lebensqualität (Häuser et al. 2004).

### *2.7.4. Zusätzliche Fragen zur Lebensqualität*

Um einen genaueren Einblick in den Gesundheitszustand der Teilnehmer erhalten zu können, wurden die o.g. Fragebögen um zusätzliche Fragen erweitert. Da sich eine eingeschränkte Lebensqualität auf die Psyche des Menschen auswirken kann, wurden die Fragen „Sind Sie in psychologischer Behandlung?“ und „Hätten Sie gern eine psychologische Begleitung?“ in den Fragebogen mit aufgenommen. Die Antwortmöglichkeiten bestanden jeweils aus den dichotomen Antwortoptionen „ja“ und „nein“. Des Weiteren wurden Fragen wie „Fühlen Sie sich gut über Ihre Erkrankung informiert?“, „Wie gut bilden die Fragebögen, die Sie beantwortet haben, Ihre gesundheitliche Situation und Ihr Wohlbefinden ab?“

und „Gibt es Fragen zu Ihrer gesundheitlichen Situation und Ihrem Wohlbefinden, die Sie vermisst haben?“ eingefügt, wobei vor allem letztere bei einem „ja“ mit einer Selbstangabe ergänzt werden konnte. In den letzten Seiten des Fragebogens sollte über gesundheitliche und persönliche Daten Auskunft gegeben werden. Neben allgemeinen Patientenangaben, wie Geschlecht, Alter, Größe und Gewicht, wurden die Teilnehmer nach ihrem höchsten Bildungsstatus sowie ihrem aktuellen Erwerbsstatus gefragt. Auch wurde nach einem möglichen Vorliegen einer anerkannten Schwerbehinderung gefragt, welche bei Bejahung der Frage mit einer Selbstangabe des Grades der Behinderung erweitert werden konnte. Um einen genaueren Einblick in die AATM-Erkrankung zu erhalten, wurden die Patienten gebeten, das Jahr der AATM-Diagnose sowie den AATM-Typ (ZZ, SZ, MZ, unbekannt, seltene Mutation) anzugeben. Sofern die Patienten ihre aktuellen Werte wussten, konnten sie ihre aktuellen Lungen- (FEV1%, FEV1/VC, RV%, DLCO%, KC%) und Leberwerte (AST, ALT, Bilirubin) eintragen. Des Weiteren sollten Angaben über den Schwerpunkt des AAT-Mangels (Lunge, Leber, Haut, andere, unbekannt), Sauerstofftherapie, Substitutionsbehandlung und mögliche Lungen- oder Lebertransplantation angegeben werden. Eventuell bestehende Komorbiditäten konnten in einer vorgegebenen Liste dokumentiert werden. Die jeweiligen Komorbiditäten (Herzinsuffizienz / Herzschwäche, Herzkranzgefäßverengung / koronare Herzkrankheit, Asthma bronchiale, COPD, Leberzirrhose, Diabetes mellitus, Nierenschwäche, arterielle Hypertonie, Schlaganfall, Angststörung, Depression) konnten mit den dichotomen Antwortpaaren „ja“ oder „nein“ beantwortet werden.

Um einen letzten Gesamtüberblick über die Beschwerden und die Erkrankung des Patienten im Alltag zu erhalten, sollte noch eine Angabe zur allgemeinen Gesundheitssituation beantwortet werden. Hierbei wurden sieben Antwortmöglichkeiten gegeben, welche von „Ich habe keinerlei Beschwerden und keinerlei Einschränkungen im (beruflichen) Alltag“ über „Ich benötige pflegerische Hilfestellung (z.B. beim Waschen, Anziehen, Essen), bin aber sonst selbstständig“ bis hin zu „Mein Allgemeinzustand ist schlechter als in den vorherigen Punkten (1-6) beschrieben“.

### **3. Ziel der Arbeit / Fragestellung**

Für die untersuchte Patientenstichprobe wird aufgrund des Mangels an Alpha-1-Antitrypsin und den damit einhergehenden pathophysiologischen Veränderungen eine Einschränkung in der Lebensqualität angenommen. Nach bisherigem Wissensstand existiert kein validierter Messansatz zur Beurteilung der Lebensqualität von Patienten mit AATM. Angesichts der unzureichenden Datenlage widmet sich diese Arbeit der Beurteilung der allgemeinen Lebensqualität von Patienten mit AATM sowie der Frage nach dem Zusammenhang von spezifischen Einflussfaktoren, wie Alter, Geschlecht, Komorbiditäten und AATM-Subtyp auf die Lebensqualität.

Die Ergebnisse der vorliegenden Dissertation sollen zukünftig helfen, Einflussfaktoren auf die patientenbezogene Lebensqualität schneller und besser zu erfassen. Dies soll damit zu einer Verbesserung der klinischen Versorgung sowie zu einer Intensivierung und Optimierung der Arzt-Patienten-Kommunikation beitragen. Patient-Reported Outcomes (PROs) sollen zudem helfen, das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Behandlung zu bewerten sowie den klinischen Ablauf zu ergänzen (Bergerot et al. 2022). Hiervon ausgehend lassen sich für die vorliegende Promotionsarbeit mehrere Haupt- und Nebenfragestellungen ableiten:

Hauptfragestellungen:

1. Wie beurteilen Patienten mit diagnostiziertem AATM ihre aktuelle Lebensqualität?
2. Korreliert die wahrgenommene Lebensqualität mit dem Alter von Patienten mit diagnostiziertem AATM?
3. Inwieweit beeinflussen Komorbiditäten die Lebensqualität bei Patienten mit AATM?

Nebenfragestellungen:

1. Gibt es einen Zusammenhang zwischen dem Schweregrad des AATMs (ZZ, SZ, MZ, seltene Mutation, unbekannt) und dem Alter?
2. Unterscheidet sich die Höhe der Lebensqualität bei den Geschlechtern?
3. Korreliert das Auftreten einzelner Komorbiditäten mit einem bestimmten AATM-Typ?
4. Korreliert die Anzahl verschiedener (abgefragter) Komorbiditäten mit einem AATM-Typ?
5. Korreliert die Zeitspanne der Diagnose (Dauer seit Diagnose) mit dem Vorhandensein von Komorbiditäten? Korreliert die Zeitspanne der Diagnose (Dauer seit Diagnose) mit der Anzahl an Komorbiditäten?
6. Korreliert der Schwerpunkt des AATM mit der Höhe der angegebenen Lebensqualität?

## **4. Material und Methodik**

### **4.1. Studienprotokoll – Studiendesign**

Diese Querschnittsstudie fand in Kooperation mit den Studienzentren Aachen, Gießen/Marburg und Regensburg sowie mit der „Gesellschaft für Alpha-1-Antitrypsin-Mangel Erkrankte e.V.“ (Alpha1 Deutschland e.V.) statt. Die Universitätsklinika Homburg, Aachen und Marburg waren für die Patientenrekrutierung zuständig. Verantwortlich für die methodische Arbeit dieses Projekts war das Zentrum für klinische Studien am Universitätsklinikum Regensburg (wie Vorbereitung von Studienprotokollen sowie Fallberichtsbögen, statistische Analysen, Entwicklung einer elektronischen Datenbank).

Grundvoraussetzung für die Teilnahme an der Studie war die Vorlage einer schriftlichen Einverständniserklärung. Weitere definierte Kriterien für einen Einschluss in die Studie waren sowohl ein Alter über 18 Jahren als auch das Vorliegen einer AATM-Diagnose (Genotyp ZZ, SZ, Zrare, Srare, rare-rare). Eine Studienteilnahme bei vorbestehenden Sprach- und Verständnisproblemen war nicht möglich, da diese zum inkorrekten Ausfüllen des Fragebogens sowie zu Verfälschungen in der Datenauswertung geführt hätten. Ebenfalls führte eine Teilnahme der Patienten an einer Interventionsstudie zu AATM zum Ausschluss aus der Studie (Bals et al. 2022, study protocol).

Eine neue Wohnadresse, keine Angabe der E-Mail-Adresse, mangelnde Motivation, mangelndes Interesse, das Fortschreiten der Erkrankung oder Tod sind denkbare Gründe für eine Nicht-Teilnahme an der Studie. Insgesamt wurden 1.500 Patienten aus dem Register in Homburg und 680 Patienten aus dem Aachener Register zur Studie eingeladen. Die Gesamtzahl der Teilnehmer, welche alle Fragen des Fragebogens komplett ausgefüllt haben, beläuft sich auf 359.

Gelistete Patienten gaben bei der Registrierung in die Datenbank ihr Einverständnis, für weitere Studien kontaktiert und eingeladen werden zu dürfen. Die Kontaktaufnahme erfolgte über die Studienzentren Homburg und Aachen per E-Mail. Zudem wurden aus Homburg etwa 1.500 Briefe an registrierte Patienten verschickt, in denen sie zur Teilnahme der Umfrage eingeladen wurden. Diese enthielten ein Informationsblatt, eine Einverständniserklärung sowie einen frankierten Umschlag, welcher an das Studienzentrum in Homburg adressiert war. Patienten, welche ihr Einverständnis erklärten und ihre E-Mail-Adresse angaben, wurden in die Studie aufgenommen. Die Teilnehmenden empfingen einen REDCap-Link (Research Electronic Data Capture), über welchen sie den Fragebogen am heimischen Computer ausfüllen konnten. Die daraus resultierenden Daten wurden automatisch in der Datenbank des Universitätsklinikums Regensburg gesammelt (Bals et al. 2022, study protocol). Diese Studie ist mehrstufig. In Phase 1 wurde ein geeigneter Fragebogen in Form eines PROM durch AATM-Experten, Vertreter der Patientenorganisation und methodischen Experten designed, welcher relevante Lebensqualität-Themen abdeckt sowie soziodemografische und gesundheitsbezogene Themen mit einbezog (Zwischenbericht

1, 2023). In einer 2. Phase wurde der entworfene PROM in einer Online-Studie validiert, wobei insgesamt eine gute Akzeptanz sowie adäquate psychometrische Eigenschaften bestätigt werden konnten (Zwischenbericht 2, 2023). Die verwendeten Daten stammen aus der Phase 2 der Online-Befragung von Patienten.

Der Fragebogen konnte im Zeitraum von Oktober 2022 bis Februar 2023 ausgefüllt werden. Über den Inhalt und den Ablauf der Studie wurden alle Patienten aufgeklärt. Die Teilnahme an der Umfrage konnte zu jeder Zeit und ohne nachfolgende Konsequenzen abgebrochen werden.

Die Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes in Saarbrücken (Aktenzeichen 32/22, 11. August 2022) erteilte ein positives Votum zu der Studie. Das Studienprotokoll wurde zudem von lokalen Ethikkommissionen der teilnehmenden Zentren (Marburg, Aachen) bewilligt.

#### 4.2. Register und Aachener Register

Das Patientenkollektiv der vorliegenden Studie entstammt aus zwei Registern. Das deutsche Register für Personen mit AATM wurde von Herrn Prof. Dr. Dr. R. Bals erstmals in Marburg gegründet und besteht seit 2004. Es wird seit 2010 in Homburg/Saar weitergeführt. Es enthält alle Patienten in Deutschland, bei denen die Diagnose eines AATM vorliegt (Koczulla et al. 2008). Standardisierte Dokumentationsformulare können von Patienten, Krankenhäusern und Privatpraxen ausgefüllt und an das Register in Homburg geschickt werden. Eine Gesamtzahl von 1.500 Patienten mit diagnostiziertem AATM ist bisher dokumentiert (Stand August 2021). Es wurden bereits diverse Publikationen mit Hilfe des Homburger Registers erstellt, unter anderem *Bernhard et al. 2017*, *Fähndrich et al. 2017* und *Fähndrich et al. 2015*.

Das in 2015 gegründete europaweite Register der Universitätsklinik Aachen umfasst etwa 1.650 Patienten, darunter etwa 650 Patienten mit PiZZ-Genotypen. Der Fokus dieses Registers liegt vor allem auf dem Phänotyp Leber und auf Sammlung von Proben (Bals et. al 2022, study protocol).

#### 4.3. Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe von IBM SPSS Statistics Version 29.0.2.0. Die gesamte Arbeit sowie die darin enthaltenen Tabellen wurden mit Word 2016 MSO (Version 2402) erstellt. Für alle Analysen wurde das Signifikanzniveau auf  $\alpha = 0,05$  (5 %) festgelegt. Bei einem p-Wert von  $< 0,05$  wurde demzufolge ein Effekt als statistisch signifikant gewertet. Die signifikanten Ergebnisse wurden im Folgenden markiert.



Die Auswertung von soziodemografischen und klinischen Merkmalen sowie der Lebensqualität erfolgte anhand von deskriptiver Statistik. Der Shapiro-Wilk-Test wurde für die Überprüfung der Normalverteilung von kontinuierlichen Variablen angewandt. Nominale Daten wurden nach dem Entfernen von fehlenden Werten als absolute Häufigkeiten (%) angegeben, während quantitative Variablen als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung angeführt werden. Zur Untersuchung einer Korrelation von zwei Merkmalen, wurde die bivariate Spearman-Korrelation genutzt. Durch diese wird die Stärke des monotonen Zusammenhangs zwischen zwei quantitativen Merkmalen geschätzt, wobei keine Normalverteilung vorausgesetzt wird.

Zur Überprüfung der Unabhängigkeit qualitativer Merkmale wurde der Chi-Quadrat ( $\chi^2$ )-Test nach Pearson angewandt. Der exakte Test nach Fischer wurde durchgeführt, sobald die erwarteten Häufigkeiten unter fünf in maximal 20 % der Felder der Kreuztabelle lagen. Der Phi-Koeffizient ( $\phi$ ) und der Cramérs V zeigen das Maß der Effektstärke von zwei nominalskalierten Variablen an. Dabei wird der Phi-Koeffizient für 2x2 Kreuztabellen verwendet, während bei mehreren Kategorien der Cramérs V präferiert wird. Die Interpretation beider Effektstärkenmaße wird an die Einteilung des Korrelationskoeffizienten r nach Cohen angelehnt: kleiner Effekt:  $\phi$ , V = 0,10; mittlerer Effekt:  $\phi$ , V = 0,30; großer Effekt:  $\phi$ , V = 0,05 (Cohen et al. 1988). Für die Analyse zweier unverbundener, beliebig verteilter quantitative Merkmale wurde der Mann-Whitney-U-Test angewandt. Dessen Ergebnisse wurden sowohl mit Hilfe des Medians als auch mit Minimum und Maximum dargestellt. Der rangbasierte Kruskal-Wallis-Test wurde für den Mehrgruppenvergleich bestimmter, quantitativer Variablen gewählt, da bei der vorliegenden Stichprobe keine Normalverteilung vorliegt. Signifikante Ergebnisse wurden dabei mittels der Post-hoc-Analyse (Dunn-Bonferroni-Test) weiter präzisiert.

Multiple Regressionsmodelle (multivariable lineare Regression) wurden zur Beurteilung von verschiedenen Einflussfaktoren auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität (abhängige Variable) genutzt. Dabei wurden statistisch relevante und hypothesenbezogene Variablen als unabhängige Variablen einbezogen: Geschlecht, Alter, AATM-Subtyp, Summe der Komorbiditäten, Vorhandensein von Komorbiditäten, AATM-Schwerpunkte. Des Weiteren wurden spezifische Komorbiditäten als unabhängige Variablen untersucht, welche im Mann-Whitney-U-Test mit dem jeweiligen Lebensqualitätscore signifikant waren. In der Regressionsanalyse mit SPSS wurden dabei nicht signifikante Ergebnisse (Regressionsmethode „vorwärts“) nicht mit einbezogen, sodass sich ein finales Regressionsmodell mit allen signifikanten Einflussfaktoren ergab. Nicht signifikante Einflussfaktoren wurden ausgeschlossen. Die Stärke und Richtung des linearen Zusammenhangs zwischen der abhängigen und der unabhängigen Variable wird durch den Regressionskoeffizienten R angegeben. Dabei wird eine perfekte positive lineare Beziehung durch  $R = 1$  bzw. ein perfekter negativer Zusammenhang durch  $R = -1$  angezeigt. Wenn R den Wert 0 annimmt, liegt keine lineare Beziehung zwischen den Variablen vor. Der Determinationskoeffizient  $R^2$

gibt Auskunft über die erklärte Varianz des Regressionsmodells. Da viele Einflussfaktoren das  $R^2$  verfälschen können, wird das korrigierte  $R^2$  verwendet. Nach *Cohen 1988* kann die Varianzaufklärung eingeordnet werden in gering ( $R^2 = 0,02$ ), moderat ( $R^2 = 0,13$ ) und stark ( $R^2 = 0,26$ ). Zur Präzisierung der Schätzung wurde das jeweilige 95 %-Konfidenzintervall angegeben. Um die Werte der Regressionsanalyse besser miteinander vergleichen zu können, wurde der jeweilige standardisierte Beta- Koeffizient ( $\beta$ ) angegeben. Da nicht nur abhängige und unabhängige Variablen miteinander korrelieren können, sondern auch die unabhängigen Variablen untereinander, wurde zur Überprüfung einer möglichen Multikollinearität der variance influence factor (VIF) angeführt. Bei einem VIF-Wert von mehr als 10 wird von einer Multikollinearität und damit einer Korrelation der Prädiktoren untereinander ausgegangen. Insgesamt können die unabhängigen Variablen nominal, ordinal oder metrisch sein. Auf eine univariate Voranalyse wurde verzichtet. Es können keine Aussagen über Ursache-Wirkungs-Richtungen anhand der Regressionsmodelle gemacht werden.

#### 4.4. Neue Variablen

Die jeweiligen, abgefragten Komorbiditäten konnten im Fragebogen mit „ja“ oder „nein“ angegeben werden. Für die weitere Auswertung wurde eine neue Variable codiert, um herauszufinden, ob bei den Patienten grundsätzlich mindestens eine Komorbidität vorliegt. Dafür wurde eine individuelle Summe gebildet. Wenn bei allen Komorbiditäten das Feld „nein“ angekreuzt wurde, ergab die Summe der Komorbiditäten null. Sobald mindestens eine Komorbidität mit „ja“ angegeben, wurde diese dann mit eventuell anderen vorliegenden Komorbiditäten zu einer Summe addiert, unabhängig davon, ob alle Felder ausgefüllt wurden. Bei Nicht-Ausfüllen der Komorbiditäten oder nur teilweise ausgefüllten Angaben mit „nein“, wurde die Angabe als fehlend gewertet. Die daraus resultierende Summe wurde umcodiert mit 0=„nein“ und 1 bis 5 vorliegende Komorbiditäten = „ja“. Damit wurde eine neue Variable gebildet, bei der herausgelesen werden kann, ob mindestens eine Komorbidität bei dem Patienten vorliegt oder nicht.

Darüber hinaus sollte die Korrelation zwischen der Dauer seit Diagnose und dem Vorhandensein von Komorbiditäten untersucht werden. Es wurde allerdings nur das Diagnosejahr angegeben. Für eine Berechnung der Differenz zwischen Ausfüllen des Fragebogens (hier wurde das Startdatum des Fragebogens ausgewählt, da viele den Fragebogen abgebrochen haben und deshalb oft kein Ende vorlag) und dem Diagnosejahr, wurde für das Diagnosejahr jeweils der 01.01. des jeweiligen Jahres als Diagnosetag vorausgesetzt. Da keine weiteren Angaben dafür vorlagen, wurde dies so festgelegt. Wenn ein Monat mitangegeben wurde, wurde auch hier der 01. des Monats als Diagnosetag festgelegt.

#### 4.5. Umgang mit fehlenden und unplausiblen Werten

Der Link zur Umfrage wurde insgesamt von 698 Teilnehmern geöffnet, von denen 359 Personen die gesamte Umfrage ausfüllten (Zwischenbericht 2, 2023). Durch einen vorzeitigen Abbruch des Fragebogens oder dem Überspringen bzw. Nicht-Beantworten von Fragen entstanden fehlende Werte.

Es lagen zwei Datensätze vor, bei denen ein Alter von 9 und 13 Jahren angegeben wurde. Da beim Jahr der Diagnose das jeweilige Geburtsjahr der Patienten angegeben wurde, liegt es nahe, dass vermutlich die Eltern gemeinsam mit den Kindern den Fragebogen ausgefüllt haben. Ein definitives Einschlusskriterium war jedoch ein Alter  $\geq 18$  Jahre, weshalb die beiden vorliegenden Datensätze nicht für die folgende Auswertung verwendet wurden. Damit sinkt die Stichprobengröße um 2 Teilnehmer von  $n=698$  auf  $n=696$ . Des Weiteren wurde von einem Patienten ein Alter von 571.671 angegeben, welcher als unplausibel interpretiert und als „fehlender Wert“ dokumentiert wurde.

Bei dem Fragebogen zur allgemeinen Lebensqualität (EQ-5D-5L) konnten die Patienten aus fünf vorgegebenen Antworten die zutreffendste markieren. Wie oben bereits beschrieben, wurden die Angaben in einen Index (EQ-Index) umgewandelt. Mehrere Werte (insgesamt 7) waren im negativen Bereich angegeben. Diese wurden als fehlend interpretiert, da der EQ-Index nur Werte zwischen 0 und 1 annehmen kann.

Die Patienten konnten die abgefragten Komorbiditäten mit „ja“ oder „nein“ beantworten. Nicht ausgefüllte Felder wurden dabei als fehlende Komorbidität definiert. In die Summe wurden alle Komorbiditäten, die mit „ja“ beantwortet wurden, einbezogen, unabhängig davon, ob alle elf Felder ausgefüllt waren.

Bei der Angabe zum Diagnosejahr wurden nicht eingetragene, fehlende Werte auch als fehlend interpretiert. Eine Angabe wurde mit 7 getätigt. Es ist nicht nachvollziehbar, ob mit der Zahl 7 die Jahre seit Diagnosestellung gemeint ist oder ob der Teilnehmer eine falsche Angabe gemacht hat. Dieser Wert wurde als fehlend interpretiert. Bei Angaben wie 1994-1995 wurde der erste Tag des zweiten Jahres als Diagnosejahr festgelegt (hier: 01.01.1995). Bei der Angabe z.B. ca. 2018 oder 2012? wurde 2018 bzw. 2012 als ungefähre Schätzung und damit als festgelegtes Diagnosejahr angenommen.

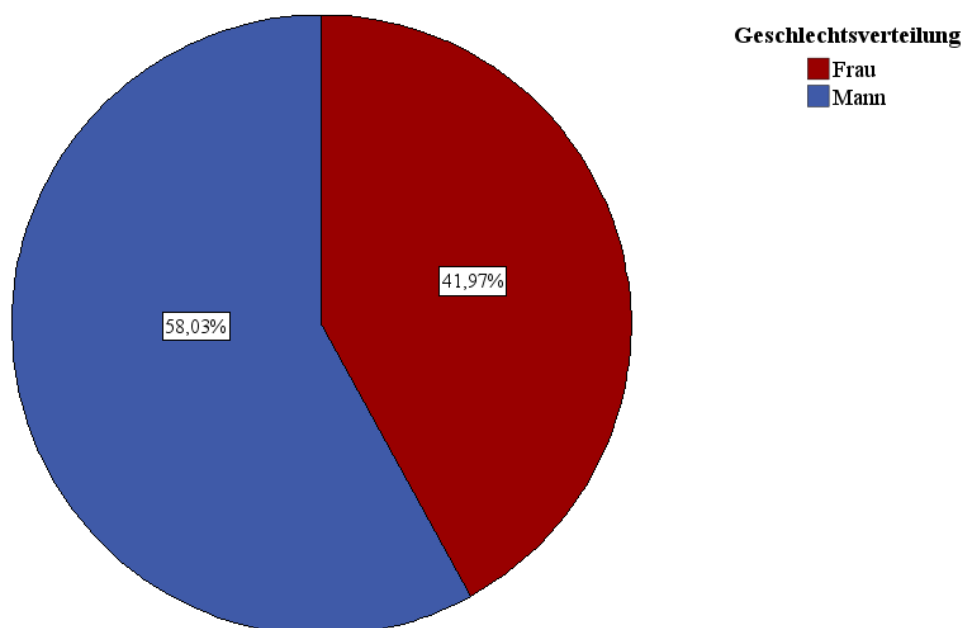
## 5. Ergebnisse

### 5.1. Deskriptive Stichprobenanalyse und Fragebogenauswertung

#### *5.1.1. Basisdaten des Gesamtkollektivs*

Bei einem mittleren Alter von  $58,8 \pm 12,7$  Jahren (Median  $\tilde{x} = 60$  Jahre) waren die jüngsten Teilnehmer 19 und der älteste 94 Jahre alt. Das durchschnittliche Alter bei den weiblichen Teilnehmern lag bei  $57,3 \pm 13,9$  Jahren ( $\tilde{x}=59$  Jahre), während das Alter der männlichen Personen bei durchschnittlich  $59,8 \pm 11,7$  Jahren ( $\tilde{x}=60$  Jahre) lag. Die Normalverteilung des Merkmals „Alter“ wurde mit Hilfe des Shapiro-Wilk-Tests untersucht, welcher eine Signifikanz von  $< 0,001$  angab. Somit wurde die Nullhypothese abgelehnt und festgestellt, dass keine Normalverteilung des Alters vorhanden war.

Der Anteil an männlichen Personen betrug 58 % und der weibliche Anteil 42 % (Abbildung 1). Keiner der Teilnehmenden gab die Geschlechtsbezeichnung „divers“ an, weshalb diese Gruppe in dem Kreisdiagramm nicht mit aufgenommen wurde.



*Abbildung 1: Verteilung des Geschlechts (%) in Form eines Kreisdiagramms*

Der Typ des AATMs wurde von 52,9 % (n=368) Patienten angegeben. Der häufigste Subtyp in der vorliegenden Stichprobe war mit 75,41 % der Typ ZZ. Die prozentualen Häufigkeiten der weiteren Subtypen wurde in der untenstehenden Tabelle (Tab. 1) sowie im Balkendiagramm (Balkendiagramm 1) dargestellt.

Typ des AATMs	Häufigkeit
ZZ	75,41% (n=277)
SZ	5,68% (n=21)
MZ	6,76% (n=25)
Seltene Mutation	4,59% (n=17)
Unbekannt	7,57% (n=28)

Tabelle 2: Häufigkeiten des Subtyps von AATM-Patienten

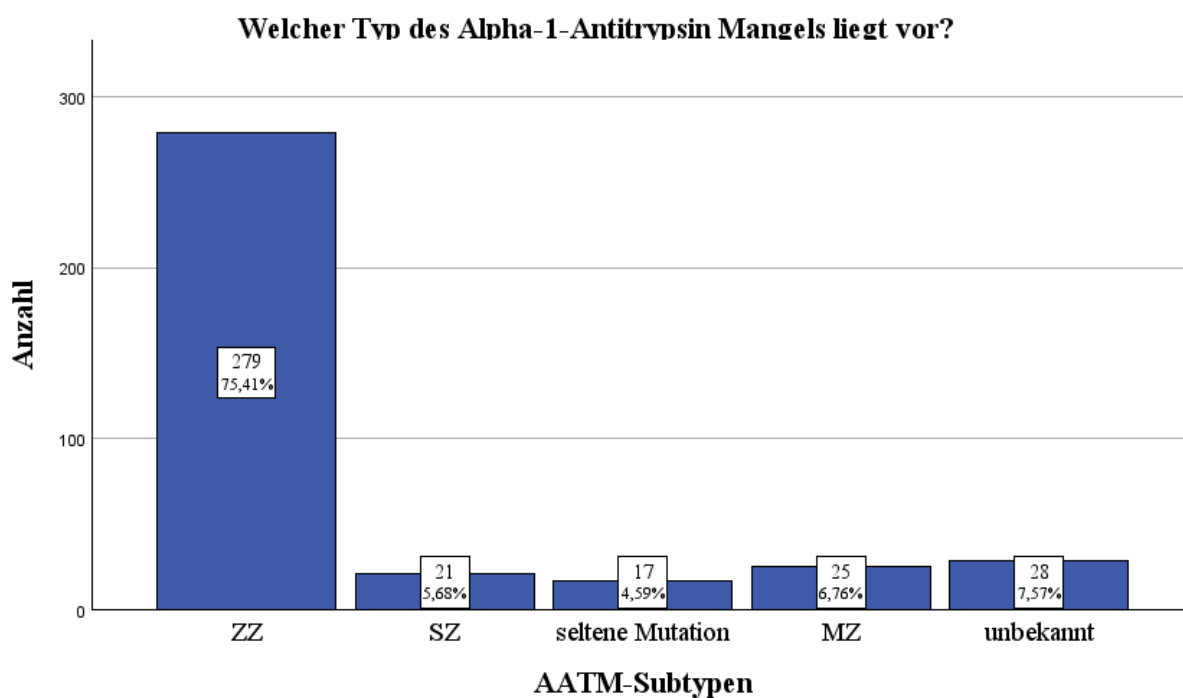


Abbildung 2: Häufigkeiten des Subtyps von AATM-Patienten (n, %)

Eine Substitutionstherapie erhielten bei n=361 (51,9 %) gültigen Werten 60,7 % (n=219) der Patienten, während 39,3 % (n=142) zum Zeitpunkt der Befragung keine Substitution bekamen.

Die Teilnehmenden konnten zudem einen Schwerpunkt ihrer Erkrankung anführen. Zur Auswahl standen die Schwerpunkte „Lunge“, „Leber“, „Haut“, „andere“ und „unbekannt“, wobei auch mehrere Schwerpunkte angegeben werden konnten. Wenn kein Schwerpunkt angekreuzt wurde, wurde dies automatisch als „kein Schwerpunkt vorhanden“ definiert. Der Schwerpunkt „Lunge“ wurde mit 64,25 % (n=275) am häufigsten gewählt. Danach folgte der Schwerpunkt „Leber“ mit 15,42 % (n=66). Die Schwerpunkte „Haut“ (5,37 %, n=23), „Andere“ (5,84 %, n=25) und „Unbekannt“ (9,11 %, n=38) waren deutlich weniger vertreten.

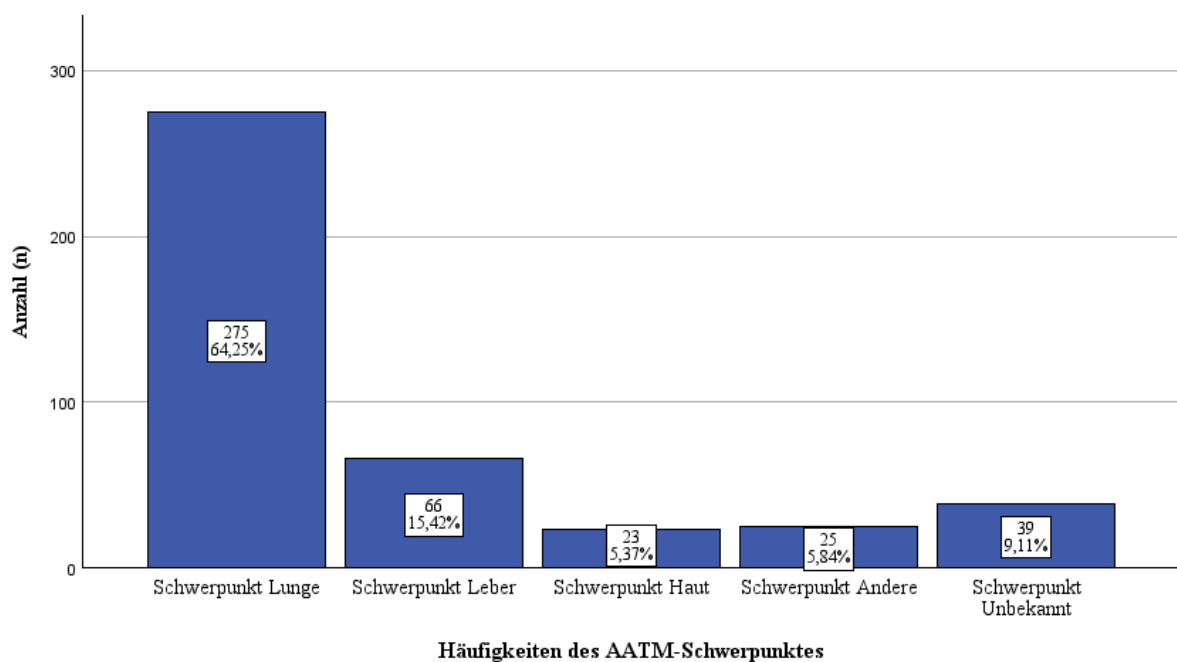


Abbildung 3: Darstellung der AATM-Schwerpunkte in der Stichprobe in Form eines Balkendiagramms

### 5.1.2. Deskriptive Auswertung der Lebensqualität

Die Lebensqualität, welche zum Zeitpunkt der Befragung durch die Patienten angegeben wurde, wurde anhand der Fragebögen beurteilt. Dafür wurden der EQ-Index, die visuelle Analogskala (VAS), der CAT sowie der CLDQ-D-Score herangezogen. Letzterer wurde nochmals genauer betrachtet mit den Unterpunkten abdominelle Symptome, Müdigkeit, systemische Symptome, Aktivität, emotionale Funktion, Sorgen sowie der Gesamtscore. Die Mittelwerte mit Standardabweichung (SD), die Mediane und die Spannweite mit Minimum und Maximum können der unten stehenden Tabelle entnommen werden.

Merkmal	Mittelwert $\bar{x} \pm SD$ (n)	Median $\tilde{x}$	Spannweite (Minimum – Maximum)
EQ-Index	0,79±0,21 (450)	0,86	0,96 (0,038-1)
VAS	62,13±23,52 (411)	69	100 (0-100)
CAT	16,45±8,3 (430)	17	36 (0-36)
CLDQ-D (abdominelle Symptome)	5,73±1,23 (329)	6	5 (2-7)
CLDQ-D (Müdigkeit)	4,42±1,41 (329)	4,6	6 (1-7)
CLDQ-D (systemische Symptome)	5,21±1,14 (329)	5,4	5 (2-7)
CLDQ-D (Aktivität)	5,35±1,34 (329)	5,33	6 (1-7)
CLDQ-D (emotionale Funktion)	5,35±1,17 (329)	5,63	5 (2-7)
CLDQ-D (Sorgen)	5,59±1,18 (329)	5,8	5 (2-7)
CLDQ-D (Gesamt-Score)	5,25±1,05 (329)	5,45	5 (2-7)

*Tabelle 3: Beurteilung der Lebensqualität mit Hilfe von Mittelwert, Median und Spannweite anhand der vorliegenden Fragebögen*

Aus der obigen Tabelle kann die durchschnittliche Lebensqualität der Teilnehmenden anhand der verschiedenen Fragebögen entnommen werden. Mit einem mittleren EQ-Index von 0,79±0,21 liegt dieser im oberen Bereich. Durch die ergänzte visuelle Analogskala (VAS) konnten die Patienten ihre Gesundheit am Tag des Ausfüllens des Fragebogens subjektiv angeben. Der Durchschnittswert lag hier bei 62,13±23,52 Punkten und damit in der oberen Hälfte der Skala. Anhand des Fragebogens zur Lebensqualität bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (CAT) kann ein mittlerer Wert von 16,45±8,3 Punkten erkannt werden.

Der Fragebogen zur Lebensqualität bei chronischen Lebererkrankungen (CLDQ-D) wurde sowohl anhand des Gesamtscores als auch anhand dessen Unterpunkten beurteilt. Der Gesamtscore lag im Mittel bei  $5,25 \pm 1,05$  Punkten. Auch bei den meisten Unterpunkten des Fragebogens lag ein ungefährer Mittelwert von 5 Punkten vor. Die genauen Mittelwerte können der Tabelle entnommen werden. Einzig der Aspekt „Müdigkeit“ zeigt einen niedrigeren Durchschnittswert mit  $4,42 \pm 1,41$  Punkten auf.

Im Verlauf des Fragebogens konnten die Patienten zusätzliche Fragen zur Lebensqualität beantworten., darunter auch eine Frage, ob die Patienten zum Zeitpunkt der Befragung Lungensport betrieben. Es gaben insgesamt nur wenige Patienten an, zum Lungensport zu betreiben ( $n=100, 24,1\%$ ). Der Großteil ( $n=315, 75,9\%$ ) gab an, diese nicht-medikamentöse Therapieoption nicht zu nutzen.

Zur Frage „Fühlen Sie sich gut über Ihre Erkrankung informiert?“, gaben die meisten Teilnehmenden ( $n=376, 91\%$ ) an, sich gut über die eigene Erkrankung informiert zu fühlen. Nur ein kleiner Anteil mit  $9\%$  ( $n=37$ ) fand sich unzureichend über die AATM-Erkrankung aufgeklärt.

Ergänzend zur Lebensqualität konnten die Patienten auf die Frage, wie gut die Fragebögen die individuelle gesundheitliche Situation darstellen, anhand von vier verschiedenen Möglichkeiten beantworten, welche von „sehr gut“ bis zu „überhaupt nicht zutreffend“ reichten. Der Großteil der Befragten ( $78,1\%$ ,  $n=325$ ) führte an, dass die Fragebögen den aktuellen Gesundheitsstatus im Großen und Ganzen gut abbilden.  $13,2\%$  ( $n=55$ ) fand sogar, dass die Fragebögen sehr gut die Lebensqualität abfragten.  $7\%$  ( $n=29$ ) fanden sich durch die Fragebögen weniger gut repräsentiert und  $1,7\%$  ( $n=29$ ) gaben an, dass ihr Gesundheitsstatus überhaupt nicht adäquat abgefragt wurde (Balkendiagramm 3).

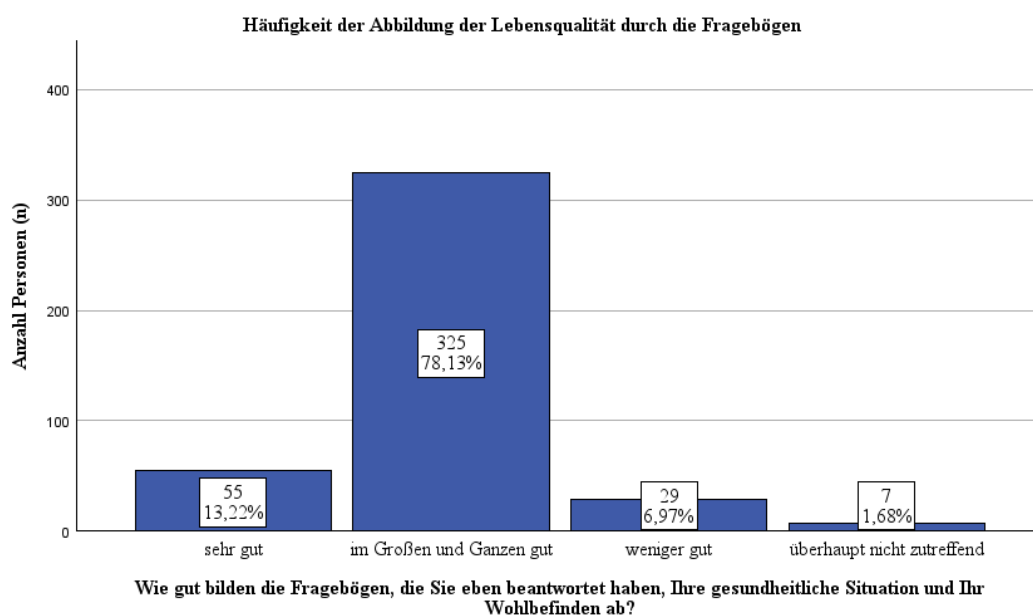


Abbildung 4: Angabe der Häufigkeiten „Wie gut bilden die Fragebögen die Lebensqualität von Patienten mit AATM ab?“



Des Weiteren waren auch Fragen zu psychologischer Begleitung und Behandlung (siehe Fragebogen im Anhang) angeführt, welche allerdings in dieser Arbeit nicht weiter beleuchtet werden.

In dem letzten Fragebogenteil konnten die Patienten Angaben zu ihrer individuellen gesundheitlichen Situation erteilen. Hier konnte die letzte Frage zur Lebensqualität („Wie haben Sie sich in den vergangenen beiden Wochen gefühlt?“) anhand von sieben Antwortmöglichkeiten beantwortet werden. In dem unten dargestellten Kreisdiagramm kann die Antworthäufigkeiten zu dieser Frage abgelesen werden. Nur 17,8 % (n=63) der Teilnehmenden gaben an, keinerlei Beschwerden im (beruflichen) Alltag zu haben. Geringe (rot) bis deutliche (türkis) Krankheitsbeschwerden wurden von einer Mehrzahl an Personen beklagt (31,07 %, n=110; bzw. 31,92 %, n=113). 10,73 % (n=38) der Patienten konnten sich zum Zeitpunkt der Befragung noch selbstversorgen, waren aber nicht mehr zu Freizeitaktivitäten fähig. Pflegerische Hilfestellung, beispielsweise in Form von Waschen, Anziehen oder Essen, wurde von 7,63 % (n=27) Personen in Anspruch genommen. Unter „Sonstige“ (0,85 %, n=3) wurden die Punkte „Ich brauche pflegerische Hilfe/Betreuung und verbringe die meiste Zeit des Tages im Bett“ (0,3 %, n=1) und „Mein Allgemeinzustand ist schlechter als in den vorherigen Punkten (1 bis 6) beschrieben“ (0,6 %, n=2) zusammengefasst.

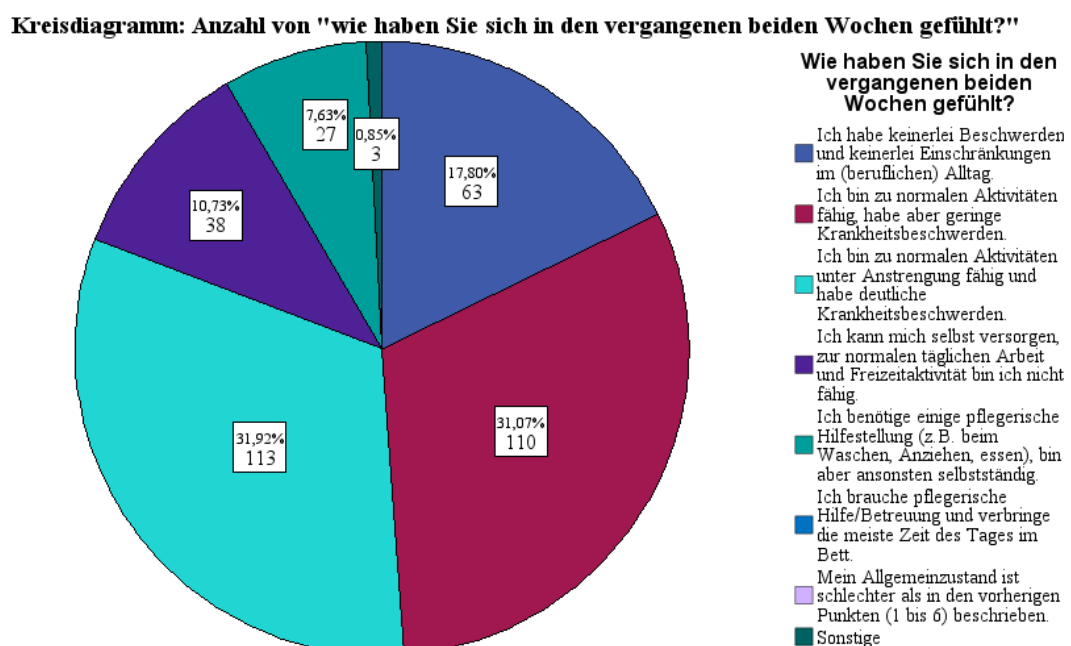


Abbildung 5: Darstellung der Antworthäufigkeiten zu der Frage „Wie haben Sie sich in den vergangenen beiden Wochen gefühlt?“

## 5.2. Zusammenhang zwischen Lebensqualität, Alter und Geschlecht

Es wurde untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen der wahrgenommenen Lebensqualität und dem Alter von Patienten mit AATM besteht. Für diese Untersuchung wurde die bivariate Korrelation nach Spearman angewandt.

	Alter		
	Korrelationskoeffizient $r_s$	Sig. (2-seitig)	n
EQ-Index	-0,283	<0,001	339
EQ VAS	-0,393	<0,001	317
CAT	0,296	<0,001	337
CLDQ (abdominelle Symptome)	-0,075	0,181	322
CLDQ (Müdigkeit)	-0,248	<0,001	319
CLDQ (Systemische Symptome)	-0,344	<0,001	314
CLDQ (Aktivität)	-0,337	<0,001	321
CLDQ (emotionale Funktion)	-0,159	0,005	308
CLDQ (Sorgen)	-0,199	<0,001	303
CLDQ (Gesamtscore)	-0,266	<0,001	270

*Tabelle 4: Korrelation zwischen Alter und Lebensqualität, Sig. (2-seitig) = zweiseitige Signifikanz, n=Patientenanzahl*

Aus der oben dargestellten Tabelle kann entnommen werden, dass in fast allen Punkten eine signifikante Korrelation zwischen Alter und Lebensqualität besteht. Es zeigt sich, dass mit steigendem Alter sowohl der EQ-Index ( $r_s=-0,283$ ,  $p<0,001$ ) und der EQ-VAS ( $r_s=-0,75$ ,  $p<0,001$ ) als auch fast alle Unterpunkte der CLDQ-D-Scores (Tabelle 3) sinken, da eine negative Korrelation vorliegt. Dies zeigt eine verminderte Lebensqualität mit steigendem Alter. Beim CAT zeigt sich eine positive Korrelation, was einen steigenden Punktscore bei steigendem Alter darstellt. Da mit steigendem CAT-Score eine schlechtere Lebensqualität angegeben wird, ist dieses Ergebnis gut nachvollziehbar. Nur bei dem Merkmal „abdominelle Symptome“ des CLDQ-D zeigt sich kein signifikanter Zusammenhang ( $r_s=-0,283$ ,  $p=0,181$ ) zwischen Alter und abdominalen Beschwerden.

Die unten aufgeführte Tabelle zeigt die Ergebnisse der Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Lebensqualität und Geschlecht. Hierfür wurde der Mann-Whitney-U-Test angewendet. Es wurde angenommen, dass keine signifikanten Unterschiede zwischen der angegebenen Lebensqualität und dem Geschlecht vorlagen (Nullhypothese). Diese Hypothese wurde abgelehnt, wenn ein p-Wert von  $< 0,05$  vorlag.

	U	p-Wert	Z	Weiblich				Männlich			
				$\tilde{x}$	Min.	Max.	$M_r$	$\tilde{x}$	Min.	Max.	$M_r$
EQ-Index	13251,5	0,196	-1,294	0,0892	0,0287	1	180,61	0,878	0,038	1	166,59
EQ-VAS	10440	<b>0,013</b>	-2,479	74	9	100	175,59	<b>68,5</b>	10	100	149,63
CAT	14762,5	0,510	0,658	15	0	35	167,3	15,5	0	36	174,45
CLDQ-D (abdominelle Symptome)	13047	0,944	0,071	6,33	2	7	163,57	6	3	7	164,31
CLDQ-D (Müdigkeit)	11112	<b>0,044</b>	-2,011	5	1	7	174,79	<b>4,60</b>	1	7	153,61

CLDQ-D (systemische Symptome)	11996,5	0,62 4	-0,491	5,60	3	7	162, 97	5,40	2	7	157,85
CLDQ-D (Aktivität)	12027,5	0,28 5	-1,070	5,67	2	7	170, 06	5,33	1	7	158,80
CLDQ-D (emotionale Funktion)	12029	0,89 1	0,137	5,63	3	7	156, 18	5,75	2	7	157,59
CLDQ-D (Sorgen)	10964	0,59 0	-0,539	6	2	7	157, 29	6	2	7	151,74
CLDQ-D (Gesamt- score)	8905,5	0,66 7	-0,430	5,52	3	7	139, 88	5,52	2	7	135,72

*Tabelle 5: Zusammenhang zwischen Lebensqualität und Geschlecht; Mann-Whitney-U-Statistik (U), Z-Statistik (Z), Median ( $\tilde{x}$ ), Minimum (Min.), Maximum (Max.), mittlerer Rang (Mr)*

Wie aus der oben aufgeführten Tabelle ersichtlich, liegen bei fast allen Lebensqualitätsmerkmalen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Geschlechtern vor. Lediglich bei der VAS sowie bei dem Unterpunkt „Müdigkeit“ des CLDQ-D-Fragebogens liegen signifikante Diskrepanzen zwischen den Geschlechtern vor. Bei den weiblichen Teilnehmern lagen in beiden Punkten höhere mittlere Ränge und Mediane vor, als bei den männlichen.

### 5.3. Zusammenhang zwischen Lebensqualität und Komorbiditäten

Die Teilnehmenden konnten verschiedene, bereits angegebene Komorbiditäten auswählen, wobei auch Mehrfachantworten möglich waren. Diese konnten mit „ja“ oder „nein“ beantwortet werden. Insgesamt lag bei 86,19 % (n=312) mindestens eine der abgefragten Komorbiditäten vor, während bei 13,81 % (n=50) keine Komorbidität angegeben wurde (Balkendiagramm 4). Von allen gezählten Komorbiditäten lagen dabei durchschnittlich 1,73 Komorbiditäten (Median 2, Min. 0, Max. 8) vor.

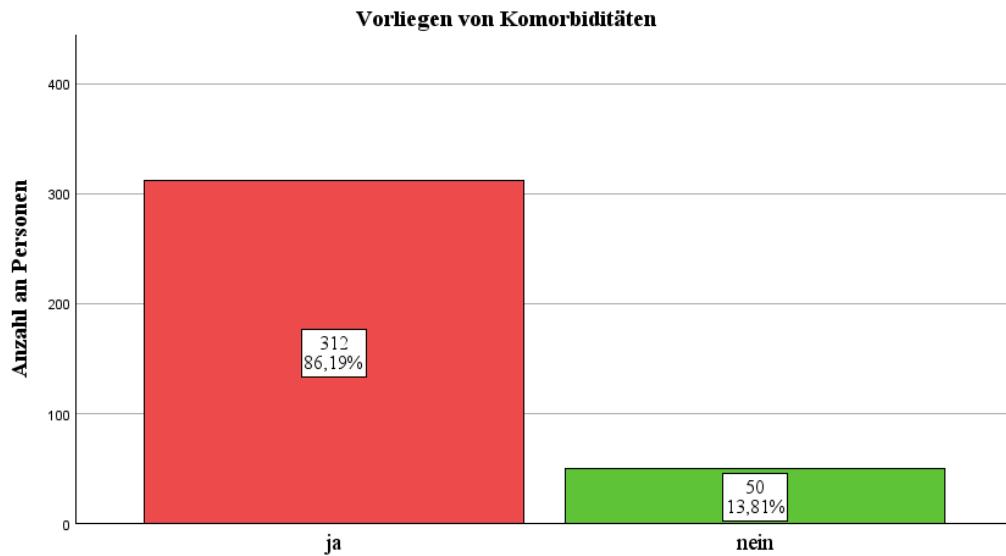


Abbildung 6: Vorliegen von Komorbiditäten (n, %)

Bei dem vorliegenden Gesamtkollektiv war als häufigste Komorbidität die COPD mit 35,63 % (n=228) vertreten. Des Weiteren kamen auch das Asthma bronchiale mit 16,03 % (n=103) und die arterielle Hypertonie mit 10,94 % (n=70) unter den häufig vorkommenden Komorbiditäten vor. Depression (n=55, 8,59 %), Angststörung (n=50, 7,81 %) und Herzinsuffizienz (n=43, 6,72 %) wurden von den Patienten ebenfalls oft angegeben. Die angegebenen Häufigkeiten beziehen sich auf die Mehrfachantworten.

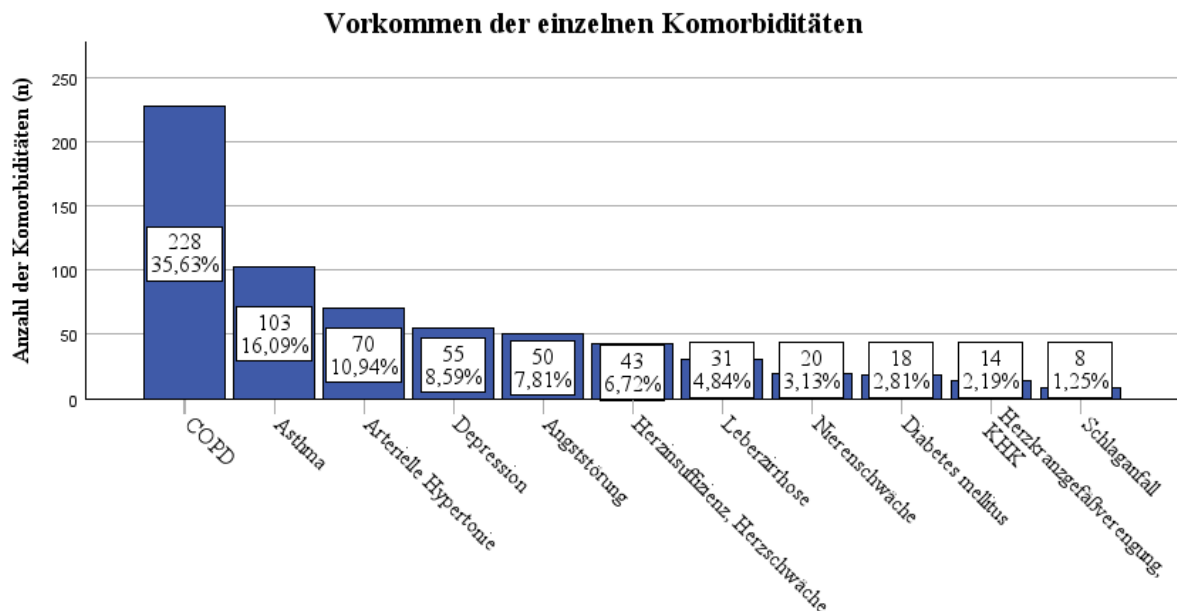


Abbildung 7: Häufigkeit der einzelnen Komorbiditäten als Mehrfachantwortensets (n, %)

Für die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen dem Vorliegen von Komorbiditäten und der Höhe der Lebensqualität wurde der Mann-Whitney-U-Test genutzt. In der folgenden Tabelle wurden die Ergebnisse in Form der Mann-Whitney-U-Statistik (U), sowie der exakte p-Wert und die Z-Statistik (Z) angegeben. Des Weiteren wurden der Median ( $\tilde{x}$ ), das Minimum (Min.), das Maximum (Max.) und der mittlere Rang ( $M_r$ ) des Merkmals „Komorbidität nicht vorhanden“ und „Komorbidität vorhanden“ für die jeweilige Lebensqualität aufgelistet. Als Merkmal „Komorbidität vorhanden“ wurden alle diejenigen Teilnehmer definiert, von denen mindestens eine Komorbidität angegeben wurde. Die Gruppe „Komorbidität nicht vorhanden“ stellte die Patienten dar, welche keine Angabe zu den Komorbiditäten machten oder bei allen abgefragten Komorbiditäten die Antwortmöglichkeit „Nein“ ankreuzten.

	U	p-Wert	Z	Komorbidität nicht vorhanden				Komorbidität vorhanden			
				$\tilde{x}$	Min.	Max.	$M_r$	$\tilde{x}$	Min.	Max.	$M_r$
EQ-Index	3286,5	<0,001	-6,391	0,97	0,46 5	1	260,77	0,85 35	0,03 8	1	161,92
EQ-VAS	2463,5	<0,001	-6,805	88	25	100	247,59	66,5	9	100	147,43
CAT	12271,5	<0,001	7,521	5	0	24	74,56	17	2	36	191,41
CLDQ-D (abdominelle Symptome)	3743	<0,001	-5,246	6,67	3	7	233,61	6	2	7	156,13
CLDQ-D (Müdigkeit)	3172,5	<0,001	-5,890	5,40	1	7	240,41	4,40	1	7	152,75
CLDQ-D (systemische Symptome)	1926	<0,001	-7,745	6,40	2	7	261,02	5,40	2	7	146,43
CLDQ-D (Aktivität)	2209,5	<0,001	-7,530	7	4	7	262,47	5,33	1	7	150,28

CLDQ-D (emotionale Funktion)	2958	<0,001	-6,026	6,38	2	7	233,88	5,56	2	7	146,92
CLDQ-D (Sorgen)	3151	<0,001	-5,161	6,60	2	7	240,41	5,80	2	7	152,75
CLDQ-D (Gesamt- score)	1919	<0,001	-6,383	6,31	2	7	214,81	5,36	2	7	128,03

*Tabelle 6: Zusammenhang zwischen Lebensqualität und dem generellen Vorliegen von Komorbiditäten*

Aus der obigen Tabelle geht hervor, dass mit dem Fehlen von Komorbiditäten bei den Teilnehmenden eine signifikant höhere Lebensqualität einhergeht. Bei allen untersuchten Fragebögen mit ihren Unterpunkten ergaben sich signifikante Ergebnisse bzw. Unterschiede. Bei fast allen Unterpunkten des Merkmals „Komorbidität vorhanden“ zeigt sich, dass sowohl der Median als auch der mittlere Rang niedriger ist. Allein bei der Lebensqualität, welche mit dem CAT erhoben wurde, ist ein umgekehrtes Bild ersichtlich. Dies liegt daran, dass mit steigendem CAT-Punktwert eine niedrigere Lebensqualität vorliegt. Insgesamt zeigt sich in allen Punkten, dass mit dem Vorhandensein von mindestens einer Komorbidität eine schlechtere Lebensqualität von den Patienten angegeben wurde.

Es stellte sich die Frage, inwieweit die Komorbiditäten die Lebensqualität bei Patienten mit diagnostiziertem AATM beeinflussen. Diese Fragestellung wurde mit der bivariaten Korrelation nach Spearman untersucht. Alle angegebenen Komorbiditäten wurden als Summe zusammengefasst.

	Summe der Komorbiditäten		
	Korrelationskoeffizient $r_s$	Sig. (2-seitig)	N
EQ-Index	-0,474	<0,001	358
EQ VAS	-0,462	<0,001	330
CAT	0,463	<0,001	356

CLDQ - abdominelle Symptome	-0,361	<0,001	340
CLDQ - Müdigkeit	-0,459	<0,001	337
CLDQ - Systemische Symptome	-0,556	<0,001	332
CLDQ - Aktivität	-0,462	<0,001	339
CLDQ - emotionale Funktion	-0,479	<0,001	326
CLDQ - Sorgen	-0,373	<0,001	320
CLDQ - Gesamtscore	-0,533	<0,001	287

*Tabelle 7: Korrelation zwischen Anzahl der Komorbiditäten und Lebensqualität, Sig. (2-seitig) = zweiseitige Signifikanz, n=Patientenanzahl*

Die oben dargestellte Tabelle zeigt die signifikante Korrelation zwischen der Anzahl der abgefragten Komorbiditäten und der angegebenen Lebensqualität. Der EQ-Index ( $r_s=-0,474$ ,  $p<0,001$ ) und der EQ-VAS ( $r_s=-0,462$ ,  $p<0,001$ ) weisen eine negative Korrelation auf. Beim CAT ( $r_s=0,463$ ,  $p<0,001$ ) zeigt sich eine positive Korrelation. Auch hier liegt eine schlechtere Lebensqualität vor, da, wie oben bereits beschrieben, mit steigendem CAT-Score der Gesundheitszustand als schlechter angegeben wird. Bei dem CLDQ-D liegt in allen Unterpunkten und im Gesamtscore eine signifikante, negative Korrelation vor (Tabelle 4). Bei den Patienten, die alle elf Felder ausgefüllt hatten, zeigten sich ebenfalls nicht signifikante Ergebnisse (Ergebnisse nicht angegeben).



#### 5.4. Zusammenhang zwischen AATM-Subtyp, Alter und Geschlecht

Aus der unten stehenden Tabelle kann das mittlere Alter der Patienten mit unterschiedlichen AATM-Subtypen entnommen werden.

AATM-Typ	N	Mittelwert $\pm$ SD	Median $\tilde{x}$	Minimum - Maximum
ZZ	256	59,45 $\pm$ 11,81	60,0	19 – 87
SZ	21	57,62 $\pm$ 19,44	61	19 – 82
Seltene Mutation	17	55,59 $\pm$ 11,77	54	38 – 79
MZ	24	54 $\pm$ 13,17	53,50	34 – 88
Unbekannt	28	60,64 $\pm$ 13,7	59	29 – 94

*Tabelle 8: Durchschnittliches Alter der unterschiedlichen AATM-Typen (in Jahren); n = Patientenzahl, SD = Standardabweichung*

Zur Untersuchung der Korrelation zwischen dem AATM-Subtyp (ZZ, MZ, SZ, unbekannt, selten) und dem Alter wurde der Kruskal-Wallis-Test verwendet. Mit einem p-Wert=0,041 war dessen Ergebnis ( $H=9,955$ ) statistisch signifikant, sodass die Nullhypothese abgelehnt und von einem Unterschied zwischen den Medianen der einzelnen Gruppen ausgegangen werden konnte. Die untenstehende Abbildung zeigt den zum Kruskal-Wallis-Test zugehörigen Boxplot

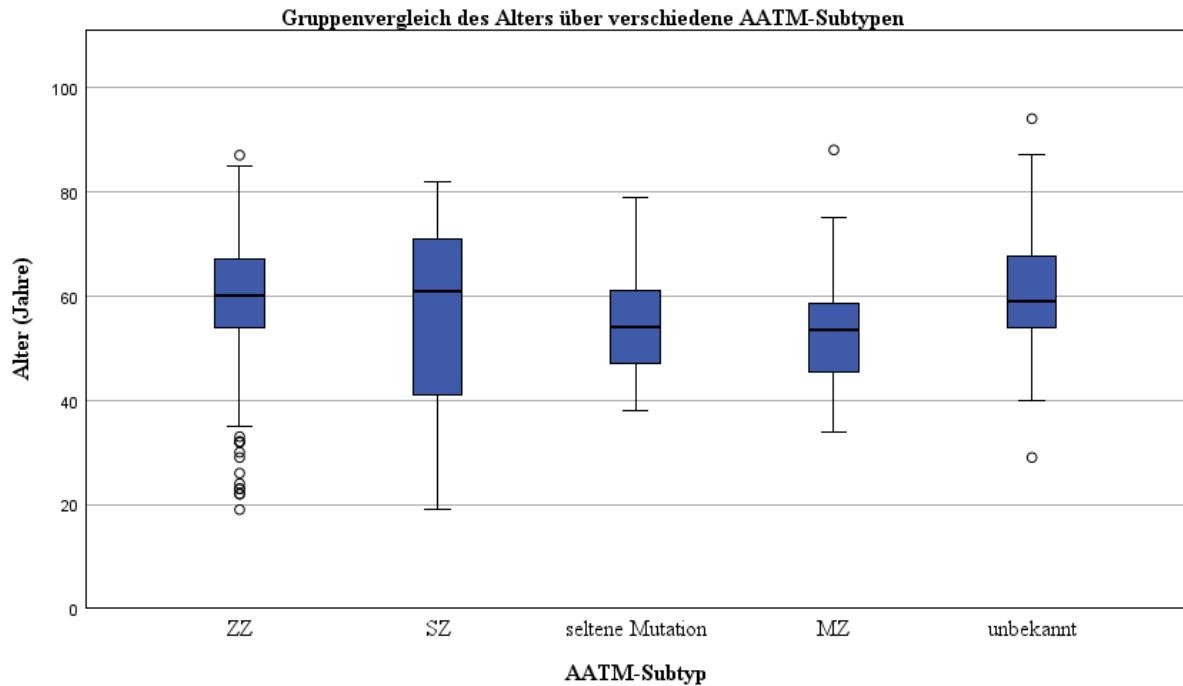


Abbildung 8: Darstellung des Gruppenvergleichs des Alters über verschiedene AATM-Subtypen in Form eines Boxplots

Ferner erfolgte eine weitere Präzisierung des Ergebnisses mit Hilfe von paarweisen Vergleichen. Diese zeigten in den Gruppen MZ-ZZ ( $p=0,007$ ) und MZ-unbekannt ( $p=0,049$ ) signifikante Unterschiede der Mediane. Das Alter lag bei dem AATM-Typ ZZ höher ( $\bar{x}=60$ , Min. 19, Max. 87 {Jahre}) als bei dem MZ-Typ ( $\bar{x}=53,5$ , Min. 34, Max. 88 {Jahre}). Auch bei dem Subtyp „unbekannt“ zeigte sich ein höheres Alter ( $\bar{x}=59$ , Min. 29, Max. 94 {Jahre}) als beim MZ-Subtyp. Die weiteren paarweisen Vergleiche der übrigen Gruppen ergaben keine statistisch signifikanten Differenzen.

Mit Hilfe des exakten Tests nach Fisher wurde der Zusammenhang zwischen AATM-Typ und Geschlecht untersucht. Hierbei wurde ein signifikanter Zusammenhang festgestellt ( $n=351$ ,  $p=0,017$ ). Im Anschluss wurde ein paarweiser Vergleich zur Präzisierung der Ergebnisse durchgeführt (Tabelle 9).

			AATM-Subtyp					
			ZZ	SZ	Seltene Mutation	MZ	Unbekannt	Gesamt
Geschlecht	Frau	Anzahl	103 <sub>a, b</sub>	11 <sub>b, c</sub>	11 <sub>c</sub>	14 <sub>c</sub>	7 <sub>a</sub>	146
		AATM (%)	39,3	52,4	64,7	60,9	25	41,6
	Mann	Anzahl	159 <sub>a, b</sub>	10 <sub>b, c</sub>	6 <sub>c</sub>	9 <sub>c</sub>	21 <sub>a</sub>	205
		AATM (%)	60,7	47,6	35,3	39,1	75	58,4
Gesamt		Anzahl	262	21	17	23	28	351
		AATM (%)	100	100	100	100	100	100

*Tabelle 9: Zusammenhang zwischen AATM-Typ und Geschlecht; jeder tiefgestellte Buchstabe gibt eine Teilmenge des AATM-Subtyps an, deren Spaltenanteile sich auf dem 5%-Niveau nicht signifikant voneinander unterscheiden.*

Es zeigten sich bei beiden Geschlechtern signifikante Unterschiede in den Gruppen ZZ-seltene Mutation, ZZ-MZ, ZZ-unbekannt sowie seltene Mutation-unbekannt, MZ-unbekannt. In beiden Geschlechtergruppen war der ZZ-Typ am häufigsten vertreten.

## 5.5. Korrelation zwischen AATM-Typ, Lebensqualität und Komorbiditäten

Die Korrelation der Lebensqualität und dem AATM-Typ wurde mit Hilfe des Kruskal-Wallis-Tests durchgeführt. In allen Punkten ergaben sich keine signifikanten Ergebnisse: EQ-Index ( $p=0,29$ ), EQ-VAS ( $p=0,629$ ), CAT ( $p=0,204$ ), CLDQ-D - abdominelle Symptome ( $p=0,831$ ), CLDQ-D – Müdigkeit ( $p=0,978$ ), CLDQ-D - systemische Symptome ( $p=0,378$ ), CLDQ-D - Aktivität ( $p=0,339$ ), CLDQ-D - emotionale Funktion ( $p=0,641$ ), CLDQ-D – Sorgen ( $p=0,652$ ), CLDQ-D - Gesamtscore ( $p=0,683$ ).

Der Kruskal-Wallis-Test wurde zur Überprüfung einer Korrelation zwischen den verschiedenen AATM-Subtypen und der Anzahl der unterschiedlichen, abgefragten Komorbiditäten angewandt. Hierfür wurde die Summe der Komorbiditäten genutzt, bei der mindestens eine Angabe vorlag. Das Ergebnis war mit einem  $p$ -Wert= $0,152$  statistisch nicht signifikant, sodass kein Zusammenhang zwischen dem Alter und der Anzahl an Komorbiditäten vorliegt.

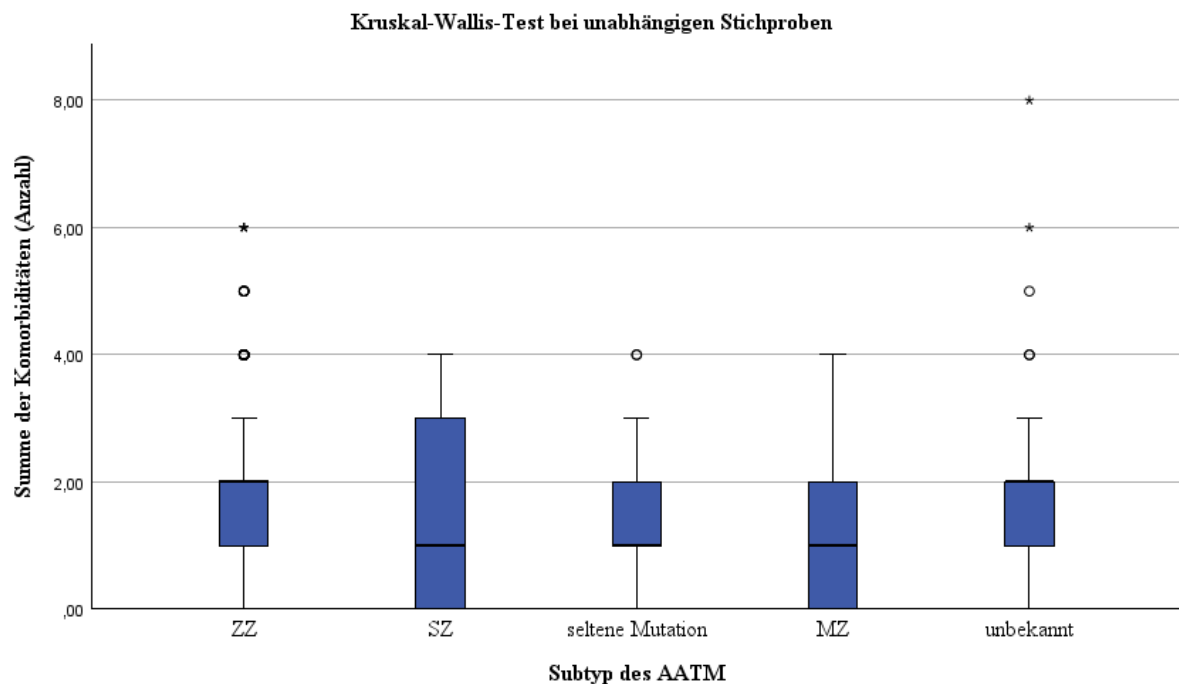


Abbildung 9: Darstellung des Gruppenvergleichs des AATM-Subtyps über die Anzahl an Komorbiditäten in Form eines Boxplots

Der exakte Test nach Fischer wurde zur Überprüfung der Korrelation zwischen den einzelnen Komorbiditäten mit einem bestimmten AATM-Subtyp untersucht. Bei insgesamt zehn der elf abgefragten Komorbiditäten konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden: Herzinsuffizienz (Signifikanz= $p=0,217$ , Teststatistik= $P=5,469$ ), koronare Herzkrankheit ( $p=0,073$ ,  $P=7,285$ ), Asthma bronchiale ( $p=0,582$ ,  $P=2,862$ ), Leberzirrhose ( $p=0,650$ ,  $P=2,408$ ), Diabetes mellitus ( $p=0,076$ ,  $P=7,078$ ), Nierenschwäche ( $p=0,949$ ,  $P=0,821$ ), arterielle Hypertonie ( $p=0,933$ ,  $P=0,905$ ), Schlaganfall

( $p=0,213$ ,  $P=4,731$ ), Angststörung ( $p=0,807$ ,  $P=1,627$ ) und Depression ( $p=0,715$ ,  $P=2,114$ ). Lediglich bei der Komorbidität COPD ( $p<0,001$ ,  $P=28,535$ ) konnte ein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Die Effektstärke für diese Komorbidität wurde mit  $\phi=V=0,290$  angegeben und entspricht damit einem mittleren Effekt (nach Cohen 1988). Für eine weitere Präzisierung der Ergebnisse wurden paarweise Vergleiche genutzt.

			AATM-Subtypen					
			ZZ	SZ	Seltene Mutation	MZ	Unbekannt	Gesamt
COPD	Nein	Anzahl	83 <sub>a</sub>	15 <sub>b</sub>	5 <sub>a</sub>	18 <sub>b</sub>	10 <sub>a</sub>	131
		%	31,2	71,4	29,4	75	35,7	36,8
	Ja	Anzahl	183 <sub>b</sub>	6 <sub>b</sub>	12 <sub>a</sub>	6 <sub>b</sub>	18 <sub>a</sub>	225
		%	68,8	28,6	70,6	25	64,3	63,2
Gesamt		Anzahl	266	21	17	24	28	356
		%	100	100	100	100	100	100

*Tabelle 10: Paarweise Vergleiche zwischen der Komorbidität COPD und den einzelnen AATM-Subtypen – Jeder tiefgestellte Buchstabe gibt eine Teilmenge von AATM-Subtypen an, deren Spaltenanteile sich auf dem 0,05-Niveau nicht signifikant voneinander unterscheiden*

Aus der oben dargestellten Tabelle können die Ergebnisse der paarweisen Vergleiche zwischen der Komorbidität COPD und den einzelnen AATM-Typen entnommen werden. Bei identischen, tiefgestellten Buchstaben liegen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen vor, beispielsweise zwischen MZ und SZ. Signifikante Unterschiede lagen bei den Gruppen ZZ-SZ, ZZ-MZ, Seltene Mutation-SZ, Seltene Mutation-MZ, Unbekannt-SZ und Unbekannt-MZ vor, wobei in der jeweils zuerst genannten Gruppe die Anzahl der COPD-Patienten höher war, als in der zweitgenannten Gruppe.

## 5.6. Dauer seit Diagnose und Komorbiditäten

Für die Überprüfung des Zusammenhangs der Zeitspanne der Diagnose (Dauer seit Diagnose) mit der Anzahl an Komorbiditäten wurde die Korrelation nach Spearman genutzt. Es wurde die Summe der Komorbiditäten verwendet, bei welcher mindestens eine Komorbidität angegeben wurde. Es zeigte sich eine durchschnittliche Dauer seit der AATM-Diagnose von  $5797,17 \pm 3755,59$  Tagen. Bei einem p-Wert=0,975 (n=355) konnte keine statistisch signifikante Korrelation zwischen der Dauer seit Diagnose in Tagen mit der Anzahl der angegebenen Komorbiditäten festgestellt werden. Auch eine Korrelation nach Spearman zwischen der Dauer seit Diagnose mit den verschiedenen Lebensqualität-Fragebögen zeigte in allen Punkten keine statistisch signifikanten Ergebnisse: EQ-Index (p=0,053), EQ-VAS (p=0,331), CAT (p=0,168), CLDQ-D - abdominelle Symptome (p=0,999), CLDQ-D - Müdigkeit (p=0,320), CLDQ-D - systemische Symptome (p=0,757), CLDQ-D - Aktivität (p=0,315), CLDQ-D - emotionale Funktion (p=0,496), CLDQ-D – Sorgen (p=0,750), CLDQ-D - Gesamtscore (p=0,321).

Zur Untersuchung der Korrelation zwischen der Zeitspanne der Diagnose mit dem Vorhandensein von Komorbiditäten wurde der Mann-Whitney-U-Test angewandt. Die Ergebnisse sind in der unten aufgeführten Tabelle ersichtlich. Es zeigt sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Dauer seit Diagnose des AATMs und dem Auftreten von Komorbiditäten.

	U	p-Wert	Z	Komorbiditäten nicht vorhanden				Komorbiditäten vorhanden			
				$\tilde{x}$	Min.	Max.	$M_r$	$\tilde{x}$	Min.	Max.	$M_r$
Dauer seit Diagnose	7064,5	0,543	-0,622	5777	310	18231	183,21	4689	292	18920	173,63

*Tabelle 11: Darstellung der Ergebnisse der Mann-Whitney-U-Tests zu Überprüfung des Zusammenhangs zwischen der Dauer seit Diagnose (in days) und dem Vorhandensein von Komorbiditäten*

## 5.7. Zusammenhang zwischen den ausgewählten AATM-Schwerpunkten & der Lebensqualität

Im Folgenden wurde die Korrelation zwischen dem von den Patienten ausgewählten AATM-Schwerpunkt (Lunge, Leber, Haut, andere, unbekannt) mit der Höhe der angegebenen Lebensqualität untersucht. Hierfür wurde für jeden Schwerpunkt einzeln der Mann-Whitney-U-Test genutzt. In den unten dargestellten Tabellen werden die Ergebnisse des jeweiligen Tests dargestellt. Die signifikanten Ergebnisse wurden markiert. Die Gruppe „Ausgefüllt“ (A) stellt dabei diejenigen Teilnehmer dar, welche im Fragebogen den einzelnen Schwerpunkt angekreuzt hat. Dementsprechend spiegelt die Gruppe „Nicht ausgefüllt“ (NA) all die Teilnehmenden wider, welche keine Angabe zu dem entsprechenden Schwerpunkt hinterließen.

### *5.7.1. Schwerpunkt Lunge & Lebensqualität*

Bei dem Schwerpunkt „Lunge“ zeigten sich beim EQ-Index, beim CAT und beim Unterpunkt „systemische Symptome“ des CLDQ-D signifikante Differenzen. Der Median des CAT ( $\tilde{x}=13$ ) war in der Gruppe NA niedriger als in der Gruppe A. Bei der Gruppe A lagen die Mediane des EQ-Index ( $\tilde{x}=0,855$ ) und des Unterpunkts „systemische Symptome“ ( $\tilde{x}=5,40$ ) unter denen der Gruppe NA ( $\tilde{x}=0,895$  bzw.  $\tilde{x}=5,60$ ). Die restlichen Fragebögen und Unterpunkte des CLDQ-D zeigten keine signifikanten Unterschiede auf, weshalb hier von keinem Unterschied zwischen den beiden Gruppen ausgegangen werden muss.

	U	p-Wert	Z	Nicht ausgefüllt (NA)				Ausgefüllt (A)			
				$\tilde{x}$	Min	Max.	$M_r$	$\tilde{x}$	Min.	Max.	$M_r$
EQ-Index	21162	<b>0,013</b>	-2,474	0,895	0,159	1	243,61	<b>0,855</b>	0,038	1	212,86
EQ-VAS	18050	0,061	-1,871	70	10	100	219,44	69	9	100	197,08
CAT	25723	<b>0,001</b>	3,264	<b>13</b>	0	34	190,23	16	1	36	230,62

CLDQ-D (abdominelle Symptome)	17908	0,842	0,199	6	2	7	194, 99	6	2	7	197, 35
CLDQ-D (Müdigkeit)	16209	0,330	-0,974	5	1	7	201, 39	4,60	1	7	189, 86
CLDQ-D (systemische Symptome)	14137	<b>0,008</b>	-2,654	5,60	2	7	211,2 9	<b>5,40</b>	2	7	180, 18
CLDQ-D (Aktivität)	15703	0,091	-1,691	6	2	7	208, 34	5,33	1	7	188, 31
CLDQ-D (emotionale Funktion)	15911, 5	0,809	0,241	5,63	2	7	184, 66	5,75	2	7	187, 48
CLDQ-D (Sorgen)	13981	0,057	-1,905	6	2	7	199, 44	6	2	7	177, 49
CLDQ-D (Gesamt- score)	11546	0,275	-1,091	5,48	2	7	172, 65	5,48	2	7	160, 72

*Tabelle 12: Darstellung der Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests zur Überprüfung der Korrelation zwischen Schwerpunkt „Lunge“ und Lebensqualität*



### 5.7.2. Schwerpunkt Leber & Lebensqualität

Bei dem Schwerpunkt „Leber“ zeigten sich nur in den Unterpunkten „abdominelle Symptome“ und „Sorgen“ signifikante Ergebnisse. Die übrigen Fragebögen und Unterpunkte des CLDQ-D wiesen keine signifikanten Unterschiede auf. Die Mediane der Punkte „abdominelle Symptome“ ( $\bar{x}=5,67$ ) und „Sorgen“ ( $\bar{x}=5,5$ ) lagen in der Gruppe A unter denjenigen der Gruppe NA. In diesen Punkten zeigt sich eine verminderte Lebensqualität bei den Patienten, die den Schwerpunkt „Leber“ ankreuzten. Bei den übrigen Fragebögen und Unterpunkten des CLDQ-D konnten keine Unterschiede in der Lebensqualität festgestellt werden.

	U	p-Wert	Z	Nicht ausgefüllt (NA)				Ausgefüllt (A)			
				$\bar{x}$	Min.	Max.	M <sub>r</sub>	$\bar{x}$	Min.	Max.	M <sub>r</sub>
EQ-Index	13505,5	0,230	1,2	0,868	0,159	1	222,51	0,889	0,038	1	243,52
EQ-VAS	11440,5	0,284	1,07	70	9	100	203,41	70,5	20	99	221,18
CAT	10490,5	0,310	-1,01	15	0	36	217,99	16	0	32	200,70
CLDQ-D (abdominelle Symptome)	8349,5	<b>0,006</b>	-2,76	6	2	7	203,47	<b>5,67</b>	2	7	161,45
CLDQ-D (Müdigkeit)	10744	0,617	0,50	4,80	1	7	192,74	4,80	1	7	200,38
CLDQ-D (systemische Symptome)	8995	0,244	-1,16	5,4	2	7	194,39	5,4	2	7	176,58
CLDQ-D (Aktivität)	10966	0,625	0,489	5,33	1	7	194,26	5,67	2	7	201,71

CLDQ-D (emotionale Funktion)	8467	0,076	-1,78	5,75	2	7	191, 01	5,38	2	7	164, 80
CLDQ-D (Sorgen)	7445,5	<b>0,006</b>	-2,74	6	2	7	192, 33	<b>5,5</b>	2	7	151, 59
CLDQ-D (Gesamt- score)	6893	0,188	-1,32	5,5	2	7	168, 16	5,36	2	7	149, 93

Tabelle 13: Darstellung der Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests zur Überprüfung der Korrelation zwischen Schwerpunkt „Leber“ und Lebensqualität

### 5.7.3. Schwerpunkt Haut & Lebensqualität

Der Schwerpunkt „Haut“ wies in den Punkten „abdominelle Symptome“, „systemische Symptome“, „emotionale Funktion“ und im Gesamtscore des CLDQ-D-Fragebogens signifikante Unterschiede auf. Wie aus der Tabelle 12 entnommen werden kann, lagen die Mediane der Gruppe A in den genannten Punkten unter derer der Gruppe NA. Hieraus lässt sich eine erniedrigte Lebensqualität aufzeigen, bei den Patienten, welche den Schwerpunkt „Haut“ angaben. Die übrigen Unterpunkte des CLDQ-D und die weiteren Fragebögen (EQ-Index, VAS, CAT) zeigten keine Unterschiede in der Lebensqualität bei den beiden Gruppen auf.

	U	p-Wert	Z	Nicht ausgefüllt (NA)				Ausgefüllt (A)			
				$\tilde{x}$	Min.	Max.	$M_r$	$\tilde{x}$	Min.	Max.	$M_r$
EQ-Index	3778	0,064	-1,85	0,87 7	0,038	1	228,13	0,786	0,16 4	1	176, 70
EQ-VAS	3922,5	0,981	0,024	70	9	100	205,97	50	30	100	206, 63

CAT	5404	0,106	1,614	15	0	36	213,25	18	11	28	257,14
CLDQ-D (abdominelle Symptome)	3006	<b>0,018</b>	-2,37	6	2	7	199,85	<b>5,33</b>	3	7	142,70
CLDQ-D (Müdigkeit)	3109,5	0,075	-1,78	4,8	1	7	196,48	3,8	1	6	152,84
CLDQ-D (systemische Symptome)	2174	<b>0,003</b>	-3,01	5,60	2	7	195,49	<b>4,80</b>	2	6	119,20
CLDQ-D (Aktivität)	3220,5	0,055	-1,92	5,33	1	7	198,22	5	3	7	152,02
CLDQ-D (emotionale Funktion)	2483,5	<b>0,012</b>	-2,51	5,75	2	7	189,92	<b>5,5</b>	2	7	129,26
CLDQ-D (Sorgen)	3225	0,355	-0,93	6	2	7	186,76	5,6	3	7	164,57
CLDQ-D (Gesamt- score)	1739	<b>0,017</b>	-2,39	5,48	2	7	167,93	<b>4,62</b>	2	6	111,29

*Tabelle 14: Darstellung der Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests zur Überprüfung der Korrelation zwischen Schwerpunkt „Haut“ und Lebensqualität*

#### 5.7.4. Schwerpunkt Andere & Lebensqualität

Bei der VAS und in den Unterpunkten „abdominelle Symptome“, „Aktivität“, „emotionale Funktion“ und „Sorge“ des CLDQ-D zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Hingegen wiesen der EQ-Index, der CAT, die Unterpunkte „Müdigkeit“, „systemische Symptome“ und der Gesamtscore des CLDQ-D-Fragebogens signifikante Diskrepanzen auf. Beim EQ-Index und bei den Punkten „Müdigkeit“, „systemische Symptome“ und beim Gesamtscore lagen die Mediane der Gruppe A jeweils unter denen der Gruppe „nicht ausgefüllt“. Beim CAT hingegen zeigte sich bei der Gruppe „nicht ausgefüllt“ ein höherer Median.

	U	p-Wert	Z	Nicht ausgefüllt (NA)				Ausgefüllt (A)			
				$\tilde{x}$	Min.	Max.	$M_r$	$\tilde{x}$	Min.	Max.	$M_r$
EQ-Index	3277,5	<b>0,001</b>	-3,23	0,881	0,15 9	1	230,2 9	<b>0,681</b>	0,03 8	1	144,10
EQ-VAS	3228,5	0,102	-1,64	70	9	100	208,2 2	50	20	96	164,74
CAT	6313,5	<b>0,015</b>	2,43 8	<b>15</b>	0	36	211,9 5	20	0	30	275,56
CLDQ-D (abdominelle Symptome)	3451,5	0,070	-1,81	6	2	7	199,1 2	6	3	7	156,31
CLDQ-D (Müdigkeit)	2757,5	<b>0,003</b>	-3,02	4,80	1	7	198,4 0	<b>3,80</b>	3	5	127,40
CLDQ-D (systemische Symptome)	3163,5	<b>0,030</b>	-2,16	5,60	2	7	194,6 6	<b>5</b>	3	7	144,31
CLDQ-D (Aktivität)	3660,5	0,169	-1,37	5,33	1	7	197,5 0	5,33	2	7	165,02

CLDQ-D (emotionale Funktion)	3246	0,217	-1,24	5,75	2	7	188,2 3	5,13	4	7	159,05
CLDQ-D (Sorgen)	3762	0,645	-0,46	6	2	7	186,1 6	6	4	7	175,57
CLDQ-D (Gesamtscore)	2451,5	<b>0,032</b>	-2,15	5,52	2	7	168,0 1	<b>4,90</b>	4	6	122,93

Tabelle 15: Darstellung der Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests zur Überprüfung der Korrelation zwischen Schwerpunkt „Andere“ und Lebensqualität

#### 5.7.5. Schwerpunkt Unbekannt & Lebensqualität

Im Gegensatz zu den obigen Ergebnissen zeigten sich in fast allen Unterpunkten der Lebensqualität signifikante Ergebnisse. Lediglich in dem Unterpunkt „abdominelle Symptome“ des CLDQ-D-Fragebogens liegt keine Signifikanz und damit kein Unterschied vor. In den restlichen Unterpunkten des CLDQ-D sowie in dem EQ-Index, der VAS und dem CAT zeigen sich signifikante Diskrepanzen. Außer beim CAT, bei dem die Gruppe A einen niedrigeren Median aufwies, zeigte sich bei allen oben genannten Punkte in der Gruppe NA jeweils höhere Mediane (Tabelle 14).

	U	p-Wert	Z	Nicht ausgefüllt (NA)				Ausgefüllt (A)			
				$\tilde{x}$	Min.	Max.	$M_r$	$\tilde{x}$	Min.	Max.	$M_r$
EQ-Index	10459	<b>0,002</b>	3,157	<b>0,864</b>	0,38	1	219,55	0,97	0,211	1	288,18
EQ-VAS	8131,5	<b>0,009</b>	2,599	<b>70</b>	9	100	201,43	80	10	100	256,66
CAT	4646	<b>&lt;0,001</b>	-3,63	16	0	36	222,18	<b>10</b>	0	32	144,57
CLDQ-D (abdominelle Symptome)	7378,5	0,074	1,785	6	2	7	193,33	6	3	7	228,81

CLDQ-D (Müdigkeit)	7692	<b>0,031</b>	2,152	<b>4,6</b>	1	7	190,09	5,20	1	7	232,17
CLDQ-D (systemische Symptome)	8441,5	<b>&lt;0,001</b>	3,516	<b>5,40</b>	2	7	185,10	6	2	7	252,99
CLDQ-D (Aktivität)	8379	<b>&lt;0,001</b>	3,422	<b>5,33</b>	1	7	189,40	6,33	1	7	257,40
CLDQ-D (emotionale Funktion)	6986,5	<b>0,018</b>	2,364	<b>5,63</b>	2	7	182,39	6,13	3	7	228,71
CLDQ-D (Sorgen)	8039	<b>&lt;0,001</b>	3,624	<b>5,8</b>	2	7	179	6,4	2	7	247,69
CLDQ-D (Gesamt- score)	6170,5	<b>0,002</b>	3,079	<b>5,48</b>	2	7	159,79	5,79	2	7	215,05

*Tabelle 16: Darstellung der Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests zur Überprüfung der Korrelation zwischen Schwerpunkt „Unbekannt“ und Lebensqualität*

#### *5.7.6. Zusammenfassung der Korrelation zwischen AATM-Schwerpunkt und Lebensqualität*

Bei beinahe allen Schwerpunkten, welche die Patienten auswählen und angeben konnten, wurden Einschränkungen der Lebensqualität gezeigt. Lediglich bei dem Schwerpunkt „Unbekannt“ wies die Gruppe der Teilnehmenden, welche diese Angabe zum Schwerpunkt des AATMs nicht machte, die niedrigere Lebensqualität auf. Bei den anderen angegebenen Schwerpunkten war die Lebensqualität derjenigen niedriger, welche den entsprechenden Schwerpunkt ausgefüllt hatten. Die spezifischen Ergebnisse können in den vorherigen Kurzkapiteln nachvollzogen werden.

## 5.8. Multiple Regressionsanalyse der Einflussfaktoren auf die Lebensqualität

### 5.8.1. Einflussfaktoren auf den EQ-Index

In der multiplen Regressionsanalyse wurden die Einflussfaktoren auf den EQ-Index untersucht (n=325). Dabei zeigte sich ein signifikanter Einfluss der unabhängigen Variablen „Summe der Komorbiditäten“ und „Alter“ (Tab. 17). Es konnte gezeigt werden, dass mit jedem Jahr, in welchem das Alter zunimmt, der EQ-Index um 0,002 Punkte abnahm. Des Weiteren nahm mit jeder weiteren Komorbidität der EQ-Index um 0,079 Punkte ab. Der AATM-Typ, das Geschlecht, das Vorhandensein von Komorbiditäten sowie alle AATM-Schwerpunkte zeigten keinen Einfluss auf den EQ-Index (Tab. 19). Das korrigierte  $R^2$  lag bei 0,256 (Tab. 18).

	Regressionskoeffizient B (nicht standardisiert)	Standardisierter Beta - Koeffizient ( $\beta$ )	Signifikanz $p$	95-Konfidenzintervall		VIF
				UG	OG	
Summe der Komorbiditäten	-0,079	-0,456	<0,001	-0,096	-0,061	1,119
Alter	-0,002	-0,124	0,015	-0,004	0,000	1,119

Tabelle 17: finales Regressionsmodell der Einflussfaktoren auf den EQ-Index, UG= Untere Grenze, OG = Obere Grenze, VIF = variance influence factor

R	$R^2$	Korrigiertes $R^2$	Signifikanz	n
0,511	0,261	0,256	<0,001	325

Tabelle 18: Modellzusammenfassung der multiplen Regressionsanalyse der signifikanten Einflussfaktoren auf den EQ-Index

	p-Wert
AATM-Typ	0,092
Vorhandensein von Komorbiditäten	0,676
Schwerpunkt Lunge	0,392
Schwerpunkt Leber	0,837
Schwerpunkt Haut	0,363
Schwerpunkt Andere	0,077
Schwerpunkt Unbekannt	0,670
Geschlecht	0,248

*Tabelle 19: p-Werte der ausgeschlossenen Einflussfaktoren aus der multiplen Regressionsanalyse des EQ-Index*

### *5.8.2. Einflussfaktoren auf die EQ-VAS*

Auch bei der EQ-VAS konnten ähnliche Einflussfaktoren gefunden werden. Es zeigte sich ein Einfluss der unabhängigen Variablen „Summe der Komorbiditäten“ sowie „Alter“ (Tab. 20). Mit jedem steigenden Altersjahr nahm dabei die VAS um 0,487 Punkte ab. Eine steigende Summe von Komorbiditäten von 1 ging mit einem Absinken der EQ-VAS um 6,938 Punkte einher. Keinen Einfluss auf die EQ-VAS übten der AATM-Typ, das Geschlecht, das Vorhandensein von Komorbiditäten sowie alle AATM-Schwerpunkte aus (Tab. 22). Das korrigierte  $R^2$  lag bei 0,289 (Tab. 21).



	Regressions- koeffizient B (nicht stan- dardisiert)	Standardi- sierter Beta- Koeffizient ( $\beta$ )	Signifi- kanz $p$	95-Konfidenzin- tervall		VIF
				UG	OG	
Summe der Komorbiditäten	-6,938	-0,387	<0,001	-8,770	-5,107	1,1144
Alter	-0,487	-0,261	<0,001	-0,678	-0,296	1,1144

Tabelle 20: finales Regressionsmodell der Einflussfaktoren auf die EQ-VAS, UG= Untere Grenze, OG = Obere Grenze, VIF = variance influence factor

R	R <sup>2</sup>	Korrigiertes R <sup>2</sup>	Signifikanz	n
0,538	0,289	0,284	<0,001	305

Tabelle 21: Modellzusammenfassung der multiplen Regressionsanalyse von Einflussfaktoren auf die EQ-VAS

	p-Wert
AATM-Typ	0,914
Vorhandensein von Komorbiditäten	0,321
Schwerpunkt Lunge	0,187
Schwerpunkt Leber	0,484
Schwerpunkt Haut	0,143
Schwerpunkt Andere	0,228
Schwerpunkt Unbekannt	0,925
Geschlecht	0,151

Tabelle 22: p-Werte der ausgeschlossenen Einflussfaktoren aus der multiplen Regressionsanalyse der EQ-VAS

### 5.8.3. Einflussfaktoren auf den CAT

In der multiplen Regressionsanalyse des CAT zeigten sich der Summenscore, das Vorhandensein der Komorbiditäten, die Schwerpunkte „Lunge“ und „Andere“ und das Alter als signifikante Prädiktorvariablen (Tab. 23). Der AATM-Subtyp, das Geschlecht und die Schwerpunkte „Leber“, „Haut“ und „unbekannt“ übten keinen Einfluss auf den CAT aus (Tab. 25). Das korrigierte  $R^2$  lag bei 0,308 (Tab. 24).

	Regressionskoeffizient B (nicht standardisiert)	Standardisierter Beta - Koeffizient ( $\beta$ )	Signifikanz $p$	95-Konfidenzintervall		VIF
				UG	OG	
Summe der Komorbiditäten	1,878	0,294	<0,001	1,168	2,588	1,487
Vorhandensein Erkrankungen	4,138	0,174	0,003	1,398	6,878	1,594
Schwerpunkt Lunge	2,761	0,136	0,009	0,681	4,840	1,257
Schwerpunkt Andere	3,596	0,105	0,035	0,255	6,936	1,138
Alter	0,111	0,164	0,002	0,042	0,179	1,231

Tabelle 23: finales Regressionsmodell der Einflussfaktoren auf den CAT, UG= Untere Grenze, OG = Obere Grenze, VIF = variance influence factor

R	$R^2$	Korrigiertes $R^2$	Signifikanz	n
0,565	0,319	0,308	<0,001	323

Tabelle 24: Modellzusammenfassung der multiplen Regressionsanalyse von Einflussfaktoren auf den CAT

	p-Wert
AATM-Subtyp	0,171
Schwerpunkt Leber	0,333
Schwerpunkt Haut	0,847
Schwerpunkt Unbekannt	0,580
Geschlecht	0,716

Tabelle 25: p-Werte der ausgeschlossenen Einflussfaktoren aus der multiplen Regressionsanalyse des CAT

#### 5.8.4. Einflussfaktoren auf den CLDQ-D

Als abhängige Variable wurde repräsentativ für den CLDQ-D-Fragebogen dessen Gesamtscore verwendet. Lediglich der Summenscore der Komorbiditäten war eine signifikante Einflussvariable auf den CLDQ-D-Gesamtscore (Tab. 26). Mit jedem Zunehmen des Komorbiditäten-Summenscores um den Wert 1 sankt der CLDQ-D-Gesamtscore um 0,458 Punkte. Kein signifikanter Einfluss wurde von dem AATM-Subtyp, dem Vorhandensein von Komorbiditäten, dem Alter, dem Geschlecht sowie allen AATM-Subtypen ausgeübt (Tab. 28). Das korrigierte  $R^2$  lag bei 0,325 (Tab. 27).

	Regressionskoeffizient B (nicht standardisiert)	Standardisierter Beta - Koeffizient ( $\beta$ )	Signifikanz $p$	95-Konfidenzintervall		VIF
				UG	OG	
Summe der Komorbiditäten	-0,458	-0,572	<0,001	-0,539	-0,377	1,000

Tabelle 26: finales Regressionsmodell der Einflussfaktoren auf den CLDQ-D-Gesamtscore, UG= Untere Grenze, OG = Obere Grenze, VIF = variance influence factor

R	R <sup>2</sup>	Korrigiertes R <sup>2</sup>	Signifikanz	n
0,572	0,328	0,325	<0,001	258

*Tabelle 27: Modellzusammenfassung der multiplen Regressionsanalyse von Einflussfaktoren auf den CLDQ-D-Gesamtscore*

	p-Wert
AATM-Subtyp	0,237
Vorhandensein von Komorbiditäten	0,437
Schwerpunkt Lunge	0,635
Schwerpunkt Leber	0,172
Schwerpunkt Haut	0,663
Schwerpunkt Andere	0,657
Schwerpunkt Unbekannt	0,545
Geschlecht	0,847
Alter	0,144

*Tabelle 28: p-Werte der ausgeschlossenen Einflussfaktoren aus der multiplen Regressionsanalyse des CLDQ-D-Gesamtscores*

### 5.8.5. Regression der spezifischen Komorbiditäten

Zur Untersuchung des Zusammenhangs der einzelnen Komorbiditäten mit dem jeweiligen Lebensqualitätscore wurde der Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Im Folgenden sind alle p-Werte der einzelnen Komorbiditäten angegeben. Bei einem p-Wert von  $< 0,05$  wurde eine statistische Signifikanz angenommen (in Tab. 29 markiert). Die signifikanten Komorbiditäten wurden im weiteren Verlauf in die multiple Regression miteinbezogen. Insgesamt wurden sieben (VAS, CAT) bzw. acht (EQ-Index, CLDQ-D) Komorbiditäten untersucht.

	EQ-Index	EQ-VAS	CAT	CLDQ-D
Herzinsuffizienz	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
KHK	<b>0,045</b>	0,053	0,184	0,321
Asthma	1,000	0,997	0,302	0,180
COPD	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
Leberzirrhose	<b>0,011</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,035</b>	<b>&lt;0,001</b>
Diabetes mellitus	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,022</b>	<b>0,018</b>	<b>&lt;0,001</b>
Nierenschwäche	0,835	0,753	0,475	0,961
Arterielle Hypertonie	<b>0,016</b>	<b>0,016</b>	<b>0,004</b>	<b>&lt;0,001</b>
Schlaganfall	0,327	0,346	0,332	<b>0,034</b>
Angststörung	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
Depression	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>

Tabelle 29: p-Werte der Korrelation zwischen den einzelnen Komorbiditäten und den Lebensqualitätscores mittels Mann-Whitney-U-Test

Es ergab sich beim EQ-Index ein signifikanter Einfluss von den folgenden Komorbiditäten: Herzinsuffizienz, COPD, Leberzirrhose, Diabetes mellitus, Angststörung und Depression (Tab. 30). Es konnte kein signifikanter Einfluss der Komorbiditäten „KHK“ und „Arterielle Hypertonie“ gezeigt werden (Tab. 32). Das korrigierte  $R^2$  lag bei 0,278 (Tab. 31).

	Regressionskoeffizient B (nicht standardisiert)	Standardisierter Beta - Koeffizient ( $\beta$ )	Signifikanz $p$	95-Konfidenzintervall		VIF
				UG	OG	
Herzinsuffizienz	-0,205	-0,279	<0,001	-0,275	-0,135	1,013
COPD	-0,095	-0,219	<0,001	-0,137	-0,053	1,034
Leberzirrhose	-0,112	-0,134	0,007	-0,192	-0,031	1,035
Diabetes mellitus	-0,129	-0,125	0,011	-0,228	-0,029	1,029
Angststörung	-0,102	-0,154	0,013	-0,182	-0,022	1,635
Depression	-0,136	-0,212	<0,001	-0,214	-0,059	1,611

Tabelle 30: finales Regressionsmodell der spezifischen, signifikanten Komorbiditäten auf den EQ-Index, UG= Untere Grenze, OG = Obere Grenze, VIF = variance influence factor

R	$R^2$	Korrigiertes $R^2$	Signifikanz	n
0,540	0,292	0,278	<0,001	311

Tabelle 31: Modellzusammenfassung der multiplen Regressionsanalyse von einzelnen, signifikanten Komorbiditäten auf den EQ-Index

	p-Wert
KHK	0,275
Arterielle Hypertonie	0,330

Tabelle 32: p-Werte der ausgeschlossenen Komorbiditäten aus der multiplen Regressionsanalyse des EQ-Index

Auf die EQ-VAS konnte ein Einfluss von der Herzinsuffizienz, der COPD, der Leberzirrhose sowie der Depression nachgewiesen werden. Die entsprechenden Ergebnisse können in Tab. 33 nachvollzogen werden. Kein Einfluss zeigten die Komorbiditäten „Diabetes mellitus“, „Arterielle Hypertonie“ und „Angststörung“ (Tab. 35). Das korrigierte  $R^2$  lag bei 0,308 (Tab. 34).

	Regressionskoeffizient B (nicht standardisiert)	Standardisierter Beta - Koeffizient ( $\beta$ )	Signifikanz $p$	95-Konfidenzintervall		VIF
				UG	OG	
Herzinsuffizienz	-22,990	-0,300	<0,001	-30,349	-15,630	1,002
COPD	-17,384	-0,368	<0,001	-21,955	-12,813	1,016
Leberzirrhose	-17,609	-0,196	<0,001	-26,275	-8,944	1,006
Depression	-13,669	-0,200	<0,001	-20,267	-7,072	1,011

Tabelle 33: finales Regressionsmodell der spezifischen, signifikanten Komorbiditäten auf die EQ-VAS, UG= Untere Grenze, OG = Obere Grenze, VIF = variance influence factor

R	$R^2$	Korrigiertes $R^2$	Signifikanz	n
0,564	0,318	0,308	<0,001	292

Tabelle 34: Modellzusammenfassung der multiplen Regressionsanalyse von einzelnen Komorbiditäten auf die EQ-VAS

	p-Wert
Diabetes mellitus	0,235
Arterielle Hypertonie	0,093
Angststörung	0,202

Tabelle 35: p-Werte der ausgeschlossenen Komorbiditäten aus der multiplen Regressionsanalyse der EQ-VAS

Einen signifikanten Einfluss auf den CAT hatten die Komorbiditäten „Herzinsuffizienz“, „COPD“, „Arterielle Hypertonie“ und „Depression“ (Tab. 36). Die Erkrankungen „Leberzirrhose“, „Diabetes mellitus“ und „Angststörung“ übten keinen Einfluss auf den CAT aus (Tab. 38). Das korrigierte R<sup>2</sup> lag bei 0,266 (Tab. 37).

	Regressionskoeffizient B (nicht standardisiert)	Standardisierter Beta - Koeffizient (β)	Signifikanz p	95-Konfidenzintervall		VIF
				UG	OG	
Herzinsuffizienz	4,961	0,181	<0,001	2,312	7,609	1,016
COPD	6,384	0,369	<0,001	4,715	8,054	1,013
Arterielle Hypertonie	2,096	0,099	0,046	0,038	4,155	1,020
Depression	6,262	0,254	<0,001	3,883	8,641	1,009

Tabelle 36: finales Regressionsmodell der spezifischen, signifikanten Komorbiditäten auf den CAT, UG= Untere Grenze, OG = Obere Grenze, VIF = variance influence factor

R	R <sup>2</sup>	Korrigiertes R <sup>2</sup>	Signifikanz	n
0,525	0,275	0,266	<0,001	310

Tabelle 37: Modellzusammenfassung der multiplen Regressionsanalyse von einzelnen Komorbiditäten auf den CAT



	p-Wert
Leberzirrhose	0,067
Diabetes mellitus	0,298
Angststörung	0,788

Tabelle 38: p-Werte der ausgeschlossenen Komorbiditäten aus der multiplen Regressionsanalyse des CAT

Als letztes wurde der Einfluss der Komorbiditäten auf den CLDQ-D-Gesamtscore untersucht. Es zeigten sich signifikante Effekte der Komorbiditäten „Herzinsuffizienz“, „COPD“, „Leberzirrhose“, „Arterielle Hypertonie“ und „Depression“ (Tab. 39). Da keine Signifikanz vorlag, wurden die Komorbiditäten „Diabetes mellitus“, „Schlaganfall“ und „Angststörung“ ausgeschlossen (Tab. 41). Das korrigierte R<sup>2</sup> lag bei 0,342 (Tab. 40).

	Regressionskoeffizient B (nicht standardisiert)	Standardisierter Beta - Koeffizient (β)	Signifikanz p	95-Konfidenzintervall		VIF
				UG	OG	
Herzinsuffizienz	-0,539	-0,157	0,003	-0,892	-0,187	1,025
COPD	-0,479	-0,218	<0,001	-0,704	-0,254	1,021
Leberzirrhose	-1,028	-0,268	<0,001	-1,417	-0,640	1,002
Arterielle Hypertonie	-0,396	-0,150	0,004	-0,668	-0,125	1,034
Depression	-1,249	-0,384	<0,001	-1,583	-0,916	1,027

Tabelle 39: finales Regressionsmodell der spezifischen, signifikanten Komorbiditäten auf den CLDQ-D-Gesamtscore, UG= Untere Grenze, OG = Obere Grenze, VIF = variance influence factor

R	R <sup>2</sup>	Korrigiertes R <sup>2</sup>	Signifikanz	n
0,596	0,355	0,342	<0,001	250

*Tabelle 40: Modellzusammenfassung der multiplen Regressionsanalyse von einzelnen Komorbiditäten auf den CLDQ-D-Gesamtscore*

	Diabetes mellitus	Schlaganfall	Angststörung
p-Wert	0,064	0,257	0,068

*Tabelle 41: p-Werte der ausgeschlossenen Komorbiditäten aus der multiplen Regressionsanalyse des CLDQ-D-Gesamtscores*

## **6. Diskussion**

In der vorliegenden Dissertation wurden primär die Auswirkungen von Alter, Geschlecht, Komorbiditäten und AATM-Subtyp auf die Lebensqualität bei Patienten mit Alpha-1-Antitrypsin-Mangel untersucht. Es konnte bei den Auswertungen der Daten anhand von 696 Probanden gezeigt werden, dass die Lebensqualität durch die oben genannten Einflussfaktoren wesentlich beeinflusst wird. Dabei hatten die männlichen Teilnehmer in einigen Punkten eine schlechtere Lebensqualität als die weiblichen Teilnehmer angegeben. Die Lebensqualität sank zudem mit steigendem Alter und steigender Anzahl an Komorbiditäten. Insbesondere die Komorbidität „COPD“ zeigte einen starken Einfluss auf die Lebensqualität der Teilnehmer.

Auf eine Untersuchung der Korrelation zwischen der Substitutionstherapie und der Lebensqualität wurde in dieser Dissertation verzichtet, da es mehrere Studien gibt, die belegen, dass substituierte Patienten eine höhere Lebensqualität aufweisen, als solche, die keine Augmentationstherapie erhalten (Teschler et al. 2015; Wilke et al. 2013).

### **6.1. Bewertung der allgemeinen Lebensqualität**

Die Lebensqualität bei den Patienten in dieser Stichprobe kann insgesamt als moderat bezeichnet werden. Der mittlere EQ-Indexwert lag bei  $0,79 \pm 0,21$  und damit im oberen Drittel des EQ-5D-5L-Index. Die EQ-VAS lag mit  $62,13 \pm 23,52$  ebenfalls im oberen Bereich, sodass die Lebensqualität hier als „gut“ benannt werden kann. Dies deutet auf eine mittlere bis hohe subjektive Gesundheitsangabe am Tag der Befragung hin.

Der CAT-Fragebogen zeigte mit einem mittleren Wert von  $16,45 \pm 8,3$  Punkten eine mittlere Krankheitslast der Patienten an, sodass von einer mäßigen Symptomausprägung und Beeinträchtigung der Lebensqualität durch die COPD ausgegangen wird. Auch der CLDQ-D-Gesamtscore sowie fast alle Unterpunkte dieses Fragebogens lagen mit ungefähr 5 Punkten im moderaten Bereich. Daraus kann geschlossen werden, dass bei den Teilnehmenden durchschnittlich wenige bis leichte Beschwerden im Alltag vorlagen und somit die allgemeine Lebensqualität als moderat bis hoch eingestuft werden kann bzw. die Beeinträchtigung im Alltag durch die chronische Lebererkrankung als moderat bis minimal angegeben wurde. Lediglich der Unterpunkt „Müdigkeit“ zeigt mit  $4,42 \pm 1,41$  Punkten einen niedrigeren Durchschnittswert auf als die übrigen Unterpunkte. Dies zeigt, dass bei den Teilnehmenden im Alltag die Beeinträchtigungen insbesondere von wiederholt auftretender Müdigkeit geprägt sind, sodass die Lebensqualität in diesem Punkt als erniedrigt angesehen werden kann.

## 6.2. Lebensqualität, Alter und Geschlecht

Der Zusammenhang zwischen dem Alter und der angegebenen Lebensqualität der Teilnehmenden wurde durch die bivariate Korrelation nach Spearman untersucht. Es zeigten sich in fast allen Fragebögen signifikante Ergebnisse, von denen die meisten eine moderate Korrelation aufwiesen. Lediglich im Unterpunkt „abdominelle Symptome“ des CLDQ-D fand sich kein signifikanter Unterschied ( $p=0,181$ ). Der Korrelationskoeffizient  $r_s$  lag in etwa bei 0,03, sodass von einer insgesamt moderaten Korrelation gesprochen werden kann. In multiplen Regressionsmodellen konnte das Alter als signifikante Einflussvariable auf den EQ-Index ( $\beta= -0,124$ ), die EQ-VAS ( $\beta= -0,261$ ) und den CAT ( $\beta= 0,164$ ) nachgewiesen werden. Schlussendlich konnte gezeigt werden, dass die Lebensqualität mit jedem steigenden Lebensjahr bei Patienten mit AATM sinkt. Dies stützt die Studie von *Holm et al. 2015*, bei welcher ebenfalls eine negative Beziehung zwischen dem Alter und der Lebensqualität bei Patienten mit AATM-assoziiierter COPD gezeigt werden konnte ( $b=-0,29$ ,  $p=0,09$ ). Eine Studie von *Bernhard et al. 2017* konnte ebenfalls in einer Querschnittsstudie die Korrelation zwischen höherem Alter und schlechterer Lebensqualität (SGRQ;  $r=0,29$ ,  $p<0,001$ ) nachweisen. Auch eine aktuelle Studie aus 2024 von *Choate et al.* zeigte die inverse Korrelation zwischen den beiden Merkmalen auf. Jedoch wurde in der genannten Arbeit die Lebensqualität mit Hilfe von modifizierten SF-36-Fragebögen erfasst, während in dieser Studie andere Fragebögen zur Anwendung kamen. Es sind weitere Untersuchungen erforderlich, um herauszufinden, welche der Variablen die abhängige und welche die unabhängige ist und wie genau der gegenseitige Einfluss auswirkt.

Es konnten nur wenig signifikante Zusammenhänge zwischen der angegebenen Lebensqualität und dem Geschlecht nachgewiesen werden. Insbesondere beim EQ-VAS ( $p=0,013$ ; m: 68,5 Punkte, w: 74 Pkt.) und dem Unterpunkt „Müdigkeit“ ( $p=0,044$ ; m: 4,60 Pkt., w: 5 Pkt.) des CLDQ-D-Fragebogens zeigten sich Unterschiede zwischen den Geschlechtern. Bei beiden Punkten wiesen die männlichen (m) Teilnehmer niedrigere Punktzahlen auf, als die weiblichen (w). Der EQ-Index, der CAT sowie die restlichen Unterpunkte des CLDQ-D und dem CLDQ-D-Gesamtscore konnten keine signifikanten Differenzen aufweisen. Das Geschlecht war in keiner der durchgeführten Regressionsmodelle eine signifikante Prädiktorvariable.

Bei einer Studie von *Fähndrich et al. 2015* mit 1.066 Personen konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und der Lebensqualität auf Grundlage des SGRQ gezeigt werden, sodass angemerkt werden kann, dass jene Studie die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit unterstützen. Allerdings wurde vorliegenden Studie statt des SGRQ unter anderem der CLDQ-D und der EQ-5D-5L-Fragebogen eingesetzt. Die in der EQ-VAS sowie in dem Unterpunkt „Müdigkeit“ des CLDQ-D gefundenen Unterschiede könnten auf ein höheres Alter zurückgeführt werden. In dieser Arbeit lag das Alter der weiblichen (w) Personen bei  $57,3 \pm 13,9$  Jahren und das der männlichen (m) bei durchschnittlich  $59,8 \pm 11,7$

Jahren, während in der Studie von *Fähndrich et al. 2015* die Teilnehmer etwa sieben Jahre jünger waren (m:  $51,91 \pm 13,86$  Jahre; w:  $52,76 \pm 13,39$  Jahre).

In der vorliegenden Studie lagen bei den Männern beim EQ-VAS sowie beim Unterpunkt „Müdigkeit“ des CLDQD-Fragebogens niedrigere Werte vor als bei den Frauen (siehe Ergebnisteil). In einer brasilianischen Studie von *Ferrari et al. 2010* konnte bei 90 COPD-Patienten (60 männliche, 30 weibliche) ein Zusammenhang zwischen Gesundheitsstatus und Geschlecht gefunden werden, wobei bei den Frauen mit einem ähnlichen Grad der COPD eine schlechtere Lebensqualität als bei den Männern gefunden wurde. Es ist jedoch nicht bekannt, ob in der eben genannten brasilianischen Studie die COPD mit einem AATM assoziiert war bzw. welche Ursache der COPD zugrunde lag. Außerdem war das Patientenkollektiv kleiner und es wurden zur Erfassung der Lebensqualität der SGRQ sowie Dyspnoe-Skalen und der BODE-Index genutzt. Auch in weiteren Studien (de Torres et al. 2006; Katsura et al. 2007) konnte vor allem bei Frauen ein schlechterer COPD-assoziiertes Gesundheitsstatus nachgewiesen werden als bei Männern. Da in diesen Studien insbesondere die Auswirkungen der COPD auf die Lebensqualität untersucht wurden, jedoch oft nicht bekannt ist, ob diese AATM-assoziiert ist, sollten weitere Untersuchungen der geschlechtsspezifischen Unterschiede bei Patienten mit AATM erfolgen.

### 6.3. Lebensqualität und Komorbiditäten

Die Teilnehmer wurden nach ihren Komorbiditäten gefragt. Sie konnten aus insgesamt elf bereits angegebenen Komorbiditäten auswählen, wobei auch Mehrfachantworten möglich waren. Nach relativer Häufigkeit waren die am meisten angegebenen Erkrankungen COPD (35,63 %), Asthma bronchiale (16,09 %), arterielle Hypertonie (10,94 %) und Depression (8,59 %). Es konnte gezeigt werden, dass bei 86,19 % (n=312) der Patienten mindestens eine der oben genannten Komorbiditäten vorlag. Das Vorhandensein von Komorbiditäten zeigte sich in multiplen Regressionsmodellen als signifikante Einflussvariable auf den CAT ( $\beta=0,174$ ). Spezifische Komorbiditäten, insbesondere die Herzinsuffizienz, die Leberzirrhose, die Depression und die arterielle Hypertonie, konnten ebenfalls als signifikante Einflussvariablen auf die Lebensqualitätscores nachgewiesen werden. Diese Daten können im Ergebnisteil nachvollzogen werden. In der unten dargestellten Tabelle wurden Prävalenzen mehrerer Studien miteinander verglichen. Die Daten der vorliegenden Studie wurden nicht als relative Häufigkeiten der Mehrfachantworten der Komorbiditäten angegeben, sondern als absolute Häufigkeiten der angegebenen Antworten. Deshalb unterscheiden sich die Angaben der Mehrfachantwortensets und der hier dargestellten Tabelle (Tab. 42). Ferner wurden die Daten aus der Studie *Fähndrich et al. 2017* der Patienten mit Augmentationstherapie gewählt und angegeben, da mehr Daten verwendet werden konnten und in der vorliegenden Studie n=219 (60,2 %) Patienten zum Zeitpunkt der Befragung substituiert wurden (*Fähndrich et al. 2017*: n=110, 79,1 %).

Studie	Greulich et al. 2017	Fähndrich et al. 2017	Vorliegende Studie
n	590	139	696
Altersdurchschnitt (Jahre)	61,01	59,57	58,8
Herzinsuffizienz, Herzschwäche	22,03%	3%	12,2%
Herzkranzgefäßerkrankung, KHK	20,85%	1,82%	4,1%
Asthma bronchiale	-	-	29,4%
COPD	-	-	63,3%
Leberzirrhose	-	1,82%	8,9%
Diabetes mellitus	27,29%	2,73%	5,2%
Nierenschwäche	12,54%	-	5,8%
Arterielle Hypertonie	63,39 %	38,18%	20,3%
Schlaganfall	-	1,82%	2,3%
Angststörung	-	-	14,2%
Depression	31,36%	-	15,6%

*Tabelle 42: Vergleich der Prävalenz der Komorbiditäten zwischen der vorliegenden Studie und der Studie von Greulich et al. 2017 und Fähndrich et al. 2017*

Es konnten bei den einzelnen Komorbiditäten vergleichbare Prävalenzen wie bei den verglichenen Studien gezeigt werden. Aufgrund unterschiedlicher Stichprobengrößen sowie unterschiedlichem mittlerem Alter und Einschlusskriterien können die Unterschiede der Prävalenzen hergeleitet werden. Die Einschlusskriterien der Studie von *Fähndrich et al. 2017* waren ein Patientenalter  $\geq 40$  Jahre sowie eine diagnostizierte COPD oder das Vorliegen von Symptomen einer chronischen Bronchitis und unterscheiden sich damit wesentlich von den Einschlusskriterien dieser Studie.

Die Prävalenz der Depression (15,6 %) und der Nierenschwäche (5,8 %) war unverkennbar niedriger als bei *Greulich et al. 2017*. Auch die Prävalenz der arteriellen Hypertonie (20,3 %) war deutlich niedriger als in den verglichenen Studien. Dies lässt sich erklären durch einen niedrigeren Altersdurchschnitt in der vorliegenden Studie und dem damit verbundenen niedrigeren Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen. Bei der Studie von *Fähndrich et al. 2017* wurde ein insgesamt niedrigeres Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen bei Patienten mit AATM und COPD nachgewiesen als in der Vergleichsgruppe. Die Prävalenzen von Herzinsuffizienz (22,03 %) und KHK (20,85 %) waren bei *Greulich et al. 2017* eindeutig höher als in dieser Studie mit 12,2 % bei Herzinsuffizienz und 4,1 % bei KHK.

Die auffallend erhöhte Prävalenz der Leberzirrhose (8,9 %) sowie eine höhere Prävalenz von Schlaganfällen (2,3 %) im Vergleich zur Studie von *Fähndrich et al. 2017* mit jeweils 1,82 % lässt sich durch die erhöhte Anzahl an Probanden in der vorliegenden Arbeit erklären.

Das Vorkommen des Diabetes mellitus lag mit 5,2 % zwischen den beiden vergleichenden Studien. Erhöhte Prävalenzen von AATM konnten bei Patienten mit Typ1-Diabetes beobachtet werden (Sandler et al. 1988). Es wurden ebenso Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen der Entwicklung eines Typ 2-Diabetes und eines AATM gefunden. Hierbei war die Anzahl von Personen mit erniedrigtem AAT-Spiegel und die Häufigkeit an AATM-Genotypen um 50 % höher als in der Kontrollgruppe (Sandström et al. 2008).

In einer Studie von *Ställberg et al. 2018* lagen die Prävalenzen von Depression (19,27 %; einzelne Episode) und Angststörungen (14,3 %, sonstige) deutlich über denen der Referenzgruppe. In einer anderen Studie von *Kunik et al. 2005* litten 65 % der COPD-Patienten an einer diagnostizierten Angststörung und/oder einer Depression. Man muss jedoch beachten, dass sich beide Studien auf COPD-Patienten beziehen und keine Angaben dazu erfolgten, ob bei diesen auch ein AATM vorlag. Dennoch ähneln die Prävalenzen der Depression (15,6 %) und der Angststörung (14,2 %) dieser Studie den Prävalenzen aus der Studie von *Ställberg et al. 2018*.

Die Erkrankungen Asthma bronchiale und COPD wurden in dieser Studie als Komorbiditäten abgefragt und waren mit einer Häufigkeit von 29,4 % bzw. 63,3 % vertreten. Auch wurden die COPD bei den Mehrfachantworten mit 35,63 % und das Asthma bronchiale mit 16,09 % am häufigsten angegeben. Da

ein Mangel an AAT eine COPD zur Folge haben kann, ist dieses Ergebnis gut nachvollziehbar. In multiplen Regressionsmodellen wurde die Summe der Komorbiditäten in den Fragebögen als signifikante Einflussvariable festgestellt: EQ-Index ( $\beta = -0,456$ ), EQ-VAS ( $\beta = -0,387$ ), CAT ( $\beta = 0,294$ ) und CLDQ-D-Gesamtscore ( $\beta = -0,572$ ). Mit jedem Ansteigen dieser Summe um den Wert 1 nahm die jeweilige Punktzahl der Fragebögen ab (EQ-Index:  $B = -0,079$ ; EQ-VAS:  $B = -6,938$ ; CLDQ-D:  $B = -0,458$ ) bzw. zu (CAT:  $B = 1,878$ ). Insgesamt konnte nachgewiesen werden, dass mit steigender Anzahl an Komorbiditäten die Lebensqualität signifikant schlechter durch die Teilnehmer angegeben wurde. Es lagen dabei durchschnittlich 1,73 Komorbiditäten bei den Patienten vor.

Trotz unterschiedlicher Einschlusskriterien, Stichprobengröße und Altersdurchschnitt konnten ähnliche Angaben zur Lebensqualität zwischen der vorliegenden Studie und der Studie von *Karl et al. 2017* gezeigt werden, sodass dessen Ergebnisse unterstützt werden können (Tab. 43). Bei *Karl et al. 2017* wurde jedoch nur ein EQ-5D-3L-Fragebogen verwendet, im Gegensatz zu der in dieser Studie genutzten EQ-5D-5L-Version, und es lagen andere Einschlusskriterien vor, unter anderem Alter  $\geq 40$  Jahre, diagnostizierte COPD oder chronische Bronchitis. Die angegebenen Daten der Studie von *Karl et al. 2017* stammen aus der Subgruppe B, also der Gruppe von COPD-Patienten mit AATM.

Studie	Karl et al. 2017	Vorliegende Studie
n	131	696
Altersdurchschnitt (Jahre)	60,3	58,8
CAT	18,6	17
EQ-Index	0,832	0,8535
EQ-VAS	56,4	66,5

Tabelle 43: Vergleich der Lebensqualität zwischen der vorliegenden Studie und der Studie von *Karl et al. 2017*

In einer anderen Studie von *Putcha et al. 2014* wurden Scores aus der Summe der Anzahl an Komorbiditäten bestimmt und mit der Lebensqualität verglichen, welche mittels dem SGRQ erhoben wurde. Der Score war bei einem Durchschnittswert von 2,9 (SD 2,1) mit höheren SGRQ-Werten assoziiert, also einem erniedrigten Gesundheitsstatus, weshalb diese Studie durch unsere Ergebnisse unterstützt werden kann.



Bisher konnte keine andere Studie gefunden werden, bei der der CLDQ-D-Fragebogen zur Untersuchung und Beurteilung der Lebensqualität bei AATM-Patienten genutzt wurde. Der CLDQ-D Gesamtscore war in dieser Studie bei Patienten, bei denen Komorbiditäten vorhanden waren, mit durchschnittlich 5,36 Punkten deutlich niedriger, als bei den Patienten ohne Komorbiditäten (6,31 Punkte). Auch in den übrigen Unterpunkten des CLDQ-D-Fragebogens lagen die Mittelwerte bei Patienten mit Komorbiditäten unterhalb von denjenigen Patienten, welche keine Komorbiditäten angegeben hatten. Damit konnte nachgewiesen werden, dass mit dem Vorhandensein von Komorbiditäten eine schlechtere Lebensqualität angegeben wurde. Summa summarum kann gesagt werden, dass bei dem Vorliegen von mindestens einer Komorbidität die subjektive Lebensqualität durch die Patienten mit diagnostiziertem AATM deutlich schlechter bewertet wurde.

#### 6.4. AATM-Subtyp, Alter und Lebensqualität

Es konnte eine Korrelation zwischen dem Alter und dem AATM-Subtyp aufgezeigt werden, wobei signifikante Unterschiede in den Gruppen MZ-ZZ ( $p=0,007$ ) und MZ-unbekannt ( $p=0,049$ ) gefunden wurden. Ein erhöhtes Alter lag beim PiZZ-Typ ( $\bar{x}=59,45$ , Min. 19, Max. 87 {Jahre}) vor. In einer Studie von *Russo et al. 2016* zeigte sich ebenfalls ein Zusammenhang zwischen dem AATM-Typ und dem Alter ( $p<0,001$ ). Dabei waren die PiZZ-Patienten am jüngsten ( $47,0 \pm 2,3$  Jahre) und die Patienten mit PiSZ-Subtyp am ältesten (74 Jahre). Die MZ-Patienten hatten ein durchschnittliches Alter von  $69,0 \pm 10,1$  Jahre.

Des Weiteren wurde in dieser Studie der Zusammenhang zwischen dem AATM-Typ und der Lebensqualität untersucht. Es zeigte sich in allen Punkten kein signifikanter Zusammenhang. Damit unterstreichen die Erkenntnisse der Studie von *Russo et al. 2016* die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit, da in der genannten Studie kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem CAT-Score und dem AATM-Typ gefunden wurde. Auch in den in dieser Studie durchgeführten multiplen Regressionsanalysen konnte der AATM-Subtyp nicht als Einflussvariable auf die Lebensqualität-Fragebögen festgestellt werden.

## 6.5. AATM-Typ und Komorbiditäten

Es konnte in dieser Studie bei zehn der elf abgefragten Komorbiditäten keine Korrelation mit dem AATM-Subtyp gefunden werden. Lediglich bei der Komorbidität „COPD“ ( $p < 0,001$ ,  $P = 28,535$ ) wurde ein Zusammenhang nachgewiesen. Dabei zeigten sich in der Post-hoc-Analyse signifikante Unterschiede bei den Gruppen ZZ-SZ, ZZ-MZ, Seltene Mutation-SZ, Seltene Mutation-MZ, Unbekannt-SZ und Unbekannt-MZ. Hierbei war die Anzahl der COPD-Angaben in der jeweils zuerst genannten Gruppe höher. Des Weiteren wurde die Korrelation zwischen der Summe von Komorbiditäten sowie dem AATM-Subtyp untersucht, wobei allerdings keine Signifikanz gefunden wurde. Damit ist die Anzahl der Komorbiditäten unabhängig vom AATM-Typ.

In einer schwedischen Studie von *Piitulainen et al. 2017* wurde der Gesundheitszustand, unter anderem mittels des SGRQs, und die Lungenfunktion von 120 PiZZ-, 46 PiSZ- und 164 Kontrollpersonen bei einem mittleren Alter von 39 Jahren untersucht, welche bereits bei Geburt auf den AATM gescreent wurden. Dabei wurden auch andere Komorbiditäten, wie Allergien, Asthma bronchiale, Gelenkerkrankungen, arterielle Hypertonie, Migräne, Depression und chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED) abgefragt. Bei dem PiZZ-Subtyp lag mit 19 % ( $n=23$ ) am häufigsten eine Allergie vor, gefolgt von Asthma bronchiale (8 %,  $n=9$ ) und Gelenk-Erkrankungen (3 %,  $n=3$ ). Ein ähnliches Bild zeigte sich bei dem PiSZ-Subtyp und größtenteils beim PiMM-Subtyp, wobei bei letzterem die arterielle Hypertonie mit 2% ( $n=23$ ) als dritthäufigste Komorbidität vorlag. Dabei muss hinzugefügt werden, dass bei allen Pi-Subgruppen keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Prävalenz der einzelnen Diagnosen vorlagen. Die schwedische Studie konnte zudem zeigen, dass im Alter von 37-40 Jahren zwei Drittel der PiZZ-„Dauerraucher“ eine COPD entwickeln und dass PiSZ-Subtypen weniger anfällig für eine COPD-Erkrankung sind. Die Ergebnisse der schwedischen Arbeit unterstreicht die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit, da auch hier die COPD mit den Subtypen korreliert, insbesondere mit dem PiZZ-Subtyp.

In einer weiteren schwedischen Nachfolge-Studie von *Schramm et al. 2021* wurden ähnliche Ergebnisse gefunden. Dabei wurde von den PiZZ-Dauerrauchern die Komorbidität Asthma bronchiale häufiger angegeben als bei den PiZZ-Nierauchern und den PiMM-Dauerrauchern. Ebenfalls zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bei den in dieser Studie abgefragten Komorbiditäten zwischen den PiZZ-Probanden und der Kontrollgruppe. Jedoch war die Stichprobenpopulation sowie die Anzahl der abgefragten Komorbiditäten in dieser Studie, im Vergleich zu den nordeuropäischen Arbeiten, größer und die Lebensqualität wurde anhand anderer Fragebögen beurteilt. Ferner war in dieser Arbeit keine Kontrollgruppe vorhanden. Insgesamt sollte künftig weitere Forschung zu diesem Thema erfolgen.

## 6.6. Dauer seit Diagnose und Komorbiditäten

Von Interesse war die Korrelation der Dauer seit Diagnose (in Tagen) mit der Anzahl ( $p=0,975$ ) sowie dem Vorhandensein ( $p=0,543$ ) von Komorbiditäten. In beiden Fällen konnten keine signifikanten Ergebnisse gefunden werden, sodass gesagt werden kann, dass diese Merkmale voneinander unabhängig sind. Auch wurden keine signifikanten Zusammenhänge zwischen der Dauer seit Diagnose und den einzelnen Lebensqualität-Punkten gefunden. In einer Studie von *Holm et al. 2014* konnte in der linearen Regression ein positiver Zusammenhang zwischen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und den Jahren seit der COPD-Diagnose nachgewiesen werden ( $b=0,36$ ;  $p<0,001$ ).

## 6.7. Schwerpunkte des AATMs und Lebensqualität

### *6.7.1. Schwerpunkt Lunge*

Die Teilnehmenden konnten einen Schwerpunkt ihrer Erkrankung angeben. Dabei waren die Schwerpunkte „Lunge“, „Leber“, „Haut“, „Andere“ und „Unbekannt“ bereits vorgegeben. Die Patienten konnten aus diesen fünf Punkten auswählen, wobei auch Mehrfachantworten möglich waren. Die Schwerpunkte wurden dann mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests mit den verschiedenen Lebensqualität-Fragebögen verglichen, um Zusammenhänge zwischen diesen Merkmalen zu überprüfen. Die AATM-Schwerpunkte waren in den durchgeführten multiplen Regressionsanalysen keine signifikanten Einflussfaktoren auf den EQ-Index, die EQ-VAS sowie den CLDQ-D-Gesamtscore. Lediglich beim CAT konnten der Schwerpunkt „Lunge“ ( $\beta= 0,136$ ) und „Andere“ ( $\beta= 0,105$ ) als Prädiktorvariablen nachgewiesen werden, während die restlichen Schwerpunkte auch hier keinen Einfluss zeigten.

Beim Schwerpunkt „Lunge“ beziehen sich die meisten Beschwerden des Patienten auf den Respirationsstrakt, wie beispielsweise Dyspnoe, respiratorische Infekte oder COPD. Dieser Schwerpunkt wurde mit 64,25 % ( $n=275$ ) am häufigsten angegeben. Es zeigte sich in dieser Studie signifikante Unterschiede beim EQ-Index und beim CAT sowie bei dem Unterpunkt „systemische Symptome“ des CLDQ-D zwischen den Patienten, welche den Schwerpunkt „Lunge“ angaben (Gruppe A), und denen, die diesen Schwerpunkt nicht wählten (Gruppe NA). Dies zeigt eine erniedrigte Lebensqualität bei jenen Patienten, welche insbesondere respiratorische Beschwerden beklagen. Dass insgesamt die körperliche Komponente bei Patienten mit AATM-assoziiierter COPD stärker betroffen sein kann, als die psychische Komponente, zeigte eine Studie von *Choate et al. 2024* anhand des SF-36.

In einer Studie von *Stockley et al. 2018* wurde bei AATM-Patienten mit obstruktiven Atemwegsproblemen die Lebensqualität mittels SGRQ erfragt. Es zeigte sich im SGRQ-Gesamtscore eine höhere Beeinträchtigung der Lebensqualität bei Patienten mit der chronisch obstruktiven Atemwegserkrankung

( $\bar{x}$ = 48,2) als bei Patienten ohne diese Obstruktion ( $\bar{x}$ = 14,0). Eine weitere Studie von *Stolk et al. 2003* zeigte, dass eine Veränderung der Lungengesundheit mit einer Veränderung in der Lungendichte bei Patienten mit schwerem AATM korreliert und damit eine Verschlechterung des SGRQ einhergeht.

### 6.7.2 Schwerpunkt Leber

Wenn vor allem abdominelle Beschwerden das Krankheitsbild beherrschten, wie z.B. bei chronischer Hepatitis oder Leberzirrhose, konnten die Patienten den Schwerpunkt „Leber“ auswählen. Hier zeigten sich die signifikanten Unterschiede in den Unterpunkten „Müdigkeit“ ( $p=0,006$ ; NA:  $\bar{x}=6$  Pkt.; A:  $\bar{x}=5,67$  Pkt.) und „Sorgen“ ( $p=0,006$ ; NA:  $\bar{x}=6$  Pkt.; A:  $\bar{x}=5,5$  Pkt.) des CLDQ-D. Vor allem die Korrelation der abdominellen Symptome mit dem Schwerpunkt „Leber“ erscheint hier nachvollziehbar. Auffällig ist die Korrelation mit dem Unterpunkt „Sorgen“. Da dies eine der wenigen Studien ist, welche sich mit dem Zusammenhang des Schwerpunktes „Leber“ und der angegebenen Lebensqualität bezieht, ist es wichtig, zu diesem Thema weitere Untersuchungen durchzuführen, um spezifischere Aussagen treffen zu können.

Bei PiZZ-Patienten mit Lungenbeteiligung ist eine signifikante chronische Lebererkrankung häufig (*Dawwas et al. 2013*; *Greulich et al. 2017*), wobei bisher keine spezifische Therapie dieser Lebererkrankung gibt, außer einer standardmäßigen leberunterstützenden Behandlung sowie einer Lebertransplantation als Ultima Ratio (*Teckman 2013*).

In einer Studie von *Gutteling et al. 2007* zeigten sich psychische und physische Beeinträchtigungen der Lebensqualität (mittels CLDQ-D erfasst) von Patienten mit chronischer Lebererkrankung. Auch eine neuere Studie von *Obradovic et al. 2017* konnte bei Patienten mit nicht-alkoholischer Fettleber einen signifikant niedrigeren Wert im CLDQ-D-Unterpunkt „Sorge“ feststellen. Ebenfalls ist bei Patienten mit Leberzirrhose die CLDQ-D-basierte, gesundheitsbezogene Lebensqualität signifikant schlechter (*Parakash et al. 2012*). Allerdings ist bei drei Studien nicht bekannt, ob auch Patienten mit AATM einbezogen wurden. Die Ergebnisse der genannten Studien unterstützen die vorliegende Arbeit, da diese Studie ebenfalls physische (abdominelle) und psychische (Sorgen) Einschränkungen in der Lebensqualität bei AATM-Patienten mit Leber-Schwerpunkt aufzeigen konnte. Da es allerdings wenig Studien zu der Lebensqualität bei AATM-assoziierten Lebererkrankungen gibt, sollte auch hier die Forschung vertieft werden.

### 6.7.3. Schwerpunkt Haut

Den Schwerpunkt „Haut“ gaben nur die Wenigsten der Befragten (5,37 %, n=23) an. Hier stehen vor allem dermale Beschwerden, wie Ekzeme oder Psoriasis, im Vordergrund. Signifikante Differenzen zeigten sich in den CLDQ-D-Unterpunkten „abdominelle Symptome“ (p=0,0018; NA:  $\bar{x}$ =6 Pkt.; A:  $\bar{x}$ =5,33 Pkt.), „systemische Symptome“ (p=0,003; NA:  $\bar{x}$ =5,60 Pkt.; A:  $\bar{x}$ =4,80 Pkt.), „emotionale Funktion“ (p=0,0012; NA:  $\bar{x}$ =5,75 Pkt.; A:  $\bar{x}$ =5,5 Pkt.) sowie im Gesamtscore (p=0,0017; NA:  $\bar{x}$ =5,48 Pkt.; A:  $\bar{x}$ =4,62 Pkt.). In diesen Punkten liegt eine verminderte Lebensqualität bei den Patienten vor, welche diesen Schwerpunkt angegeben haben.

AATM-assoziierte Hautmanifestationen in Form von Pannikulitiden oder Vaskulitiden wurden beschrieben, wobei die Pannikulitis sich als rezidivierende, rote, schmerzhaft-knotige Läsionen manifestieren kann (Janciauskiene et al. 2011). Bei Patienten mit Pannikulitis könnte ein AATM häufiger vorliegen, als bisher angenommen. Die meisten Fälle sind mit dem PiZZ-Genotyp assoziiert (Franciosi et al. 2022). Bei Patienten mit schwerer Psoriasis ( $\geq 20$  % Hautbeteiligung) wurde eine erhöhte Anzahl von AATM-Ausprägungen (MS, MZ, SS) gefunden (Heng et al. 1985). Patienten mit Psoriasis haben ein höheres Risiko für Depression, Angstzustände und Suizidalität (Kurd et al. 2010), wobei in der genannten Studie nicht bekannt war, ob bei der Psoriasis AATM-assoziiert war. Unsere Studie konnte zeigen, dass bei AATM-basierten Hautbeschwerden die emotionale Funktion (p=0,0012) vermindert und die CLDQ-D-basierte Lebensqualität eingeschränkt ist. Die genaue Ursache ist allerdings noch unklar, weshalb zu diesem Thema weiterhin Forschung betrieben werden sollte.

### 6.7.4. Schwerpunkt Andere

Einige wenige der Teilnehmenden (5,84 %, n=25) gaben den Schwerpunkt „Andere“ an. Dabei kann nicht gesagt werden, welche Beschwerden bei den Patienten vorrangig vorlagen (z.B. Autoimmunerkrankungen, kardiovaskuläre Beschwerden, Gelenksbeschwerden). Es ergaben sich signifikante Ergebnisse beim EQ-Index und beim CAT sowie bei den CLDQ-D-Unterpunkten „Müdigkeit“, „systemische Symptome“ und dem CLDQ-D-Gesamtscore (siehe Ergebnisteil). Die Patienten, welche diesen Schwerpunkt angaben, hatten einen niedrigeren Gesundheitsstatus, als die Patienten ohne diesen Schwerpunkt. Insbesondere hatten Müdigkeit sowie systemische Beschwerden einen großen Einfluss auf die subjektive Lebensqualität. Es ist anspruchsvoll zu verstehen, weshalb das so ist, da die Definition dieses Schwerpunktes komplex ist. Da bisher keine Studien zu diesem Thema gefunden wurden, sollten weitere Untersuchungen hierzu geführt und genauere Definitionen zu diesen Schwerpunkten erarbeitet werden.

## 6.8. Stärken und Limitationen der Studie

Dies ist bisher eine der wenigen Studien, die die Lebensqualität bei Patienten mit Alpha-1-Antitrypsin-Mangel untersucht. Es wurde hierfür der EQ-5D-5L, die EQ-VAS, der CAT und der CLDQ-D verwendet, während für die meisten anderen Studien vor allem der St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) genutzt wurde (Stockley et al. 2016; Werdecker et al. 2023). Es ist bisher keine Studie bekannt, bei der der CLDQ-D-Fragebogen zur Beurteilung der Lebensqualität bei Patienten mit AATM herangezogen wurde. Dieser stellte sich in der vorliegenden Studie als sehr geeignet heraus. Für die Untersuchung der Messeigenschaften von PROMs ist eine Stichprobengröße von  $\geq 100$  Probanden am besten geeignet. Dabei sind Stichprobengrößen von  $\geq 100$  Patienten ausgezeichnet, 50-99 Patienten adäquat, 30-49 zweifelhaft und  $< 30$  Patienten inadäquat (COSMIN 2019). In dieser Studie öffneten 698 Probanden den Link zur Umfrage, von denen 359 Patienten die gesamte Umfrage ausfüllten. Dennoch ist es möglich, dass die aktuelle Stichprobengröße nicht das gesamte Patientenkollektiv repräsentiert. Deshalb ist es notwendig, die Untersuchung der Lebensqualität in einer größeren Stichprobe durchzuführen. Dies würde helfen, die aktuelle Lebensqualität bei Patienten mit AATM besser einschätzen zu können und damit die Verbesserung der Arzt-Patienten-Kommunikation zur Folge hätte. Insgesamt konnte die Lebensqualität jedoch gut durch den EQ-5D-5L-Index, die EQ-VAS, den CAT sowie den CLDQ-D erfasst werden. Dabei konnte die Lebensqualität durch die EQ-VAS und der CAT besonders schnell erfasst werden, während durch den EQ-5D-5L- sowie den CLDQ-D-Fragebogen besser die vielen Aspekte der Lebensqualität abgedeckt werden konnten.

Im letzten Fragebogenteil wurde nach der individuellen gesundheitlichen Situation gefragt, darunter auch eine Frage, welche auf die aktuellen Lungen- (FEV1%, FEV1/VC, RV%, DLCO%, KC%) und Leberwerte (AST, ALT, Bilirubin) der Patienten abzielte. Die Patienten konnten die Werte selbst eintragen und ein großer Prozentsatz der Teilnehmenden tat dies auch (Lungenwerte: n=196, 41 %; Leberwerte: n=105, 22 %) (Zwischenbericht 2, 2023). Bedauerlicherweise waren die angegebenen Werte aufgrund fehlender oder widersprüchlicher Einheiten nicht auswertbar, weshalb deren Einfluss auf die Lebensqualität in dieser Dissertation nicht beurteilt werden konnte. Die angegebenen Laborwerte wären weniger anfällig für Fehler, wenn diese in medizinischen Zentren mit Unterstützung des medizinischen Personals eingetragen werden könnten.

In der vorliegenden Studie wurden zudem nur Betroffene eingeladen, welche im Homburger oder Aachener Register eingetragen waren. Jene Patienten, welche nicht in diesen Verzeichnissen registriert sind, konnten daher nicht berücksichtigt werden. Auch wurden keine Patienten aus internationalen Registern eingeschlossen. Die vorliegende Studie sollte deshalb auf internationale Ebene ausgeweitet werden, um demografische, geografische und klinische Patientendaten zu ermitteln und auf Unterschiede zu untersuchen.

Mit Hilfe des Fragebogens konnten insgesamt elf Komorbiditäten abgefragt werden. Andere Komorbiditäten, von denen die Teilnehmenden betroffen sein könnten, wurden nicht erfasst und damit konnte deren Einfluss auf die individuelle Lebensqualität nicht untersucht werden. Die ausgewählten Komorbiditäten wurden nach Angaben der Patienten eingeschlossen. Sie beruhen deshalb auf Selbstangaben und wurden nicht durch einen ärztlichen Kollegen diagnostiziert. Je nach Symptomlast könnten die Komorbiditäten über- oder unterrepräsentiert sein, was vor allem auf die Komorbiditäten „Asthma bronchiale“, „Angststörung“ und „Depression“ zutreffen könnte. Insgesamt wurde sich auf die Selbstausskunft der Patienten verlassen.

Bei den Schwerpunkten „Lunge“, „Leber“, „Haut“, „Andere“ und „Unbekannt“ konnten die Patienten ihren jeweiligen Schwerpunkt angeben, wobei auch Mehrfachantworten möglich waren. Durch Nicht-Ausfüllen dieser Frage wurden die Felder automatisch als „unchecked“ und damit als „nicht-ausgefüllt“ markiert, sodass keine fehlenden Werte vorlagen. In dieser Dissertation wurde die Angabe „unchecked“ als fehlender Schwerpunkt definiert. Man muss jedoch beachten, dass bei einer Nicht-Beantwortung nicht unbedingt kein Schwerpunkt vorlag, sondern es auch sein kann, dass die jeweiligen Patienten das Ausfüllen des Fragebogens abgebrochen haben und deshalb die entsprechenden Felder automatisch als „unchecked“ markiert wurden. Auch ist fraglich, was genau mit den Schwerpunkten „Andere“ und „Unbekannt“ gemeint ist. Vor allem bei der Schwerpunktangabe „Andere“ kann nur spekuliert werden, welche andere Beschwerden bei den Patienten im Vordergrund standen, da hierzu keine weiteren Angaben gemacht werden konnten. Es sollten weitere, spezifischere AATM-assoziierte Erkrankungen untersucht werden, wie z.B. Vaskulitis, nekrotisierende Pannikulitis, CED, Diabetes mellitus, rheumatoide Arthritis. Der Schwerpunkt „Unbekannt“ kann nur schwer definiert werden, da nicht gesagt werden kann, ob der Fokus der Erkrankung dem Patienten unbekannt ist oder ob es einen für den Arzt unbekanntem Schwerpunkt gibt, z.B. ein kanzeröses Geschehen.

Die vorliegende Studie stellt eine Querschnittsstudie dar. Infolgedessen sollte man beachten, dass die Ergebnisse keine Rückschlüsse auf die Ursache-Wirkung-Beziehungen der einzelnen Parameter erlauben. Die Kausalzusammenhänge und damit die gegenseitige Beeinflussung der Parameter konnte nicht überprüft werden. Deshalb befasst sich diese Analyse mit der Überprüfung der Zusammenhänge zwischen einem diagnostizierten Alpha-1-Antitrypsin-Mangel und der Lebensqualität sowie den Einfluss von Geschlecht, Alter, Komorbiditäten und AATM-Subtyp auf diese.

## 6.9. Schlussfolgerung und Perspektiven

Die vorliegende Arbeit konnte zeigen, dass die Komorbiditäten sowie der AATM-Schwerpunkt sich als Einflussfaktoren auf die Lebensqualität der AATM-Patienten darstellen. Diese Arbeit weist darauf hin, dass zur Erfassung der Lebensqualität sowohl der EQ-5D-5L-Fragebogen als auch der CLDQ-D und der CAT geeignet sind und anstelle des in vielen Studien genutzten SGRQ eingesetzt werden könnten. Die Erfassung der Lebensqualität bei Patienten mit AATM ist wichtig, um den ganzheitlichen Gesundheitszustand sowie den Krankheitsverlauf bewerten zu können und damit auch das Verständnis über diese Erkrankung zu erweitern. Die Therapieeffektivität kann hierdurch besser nachvollzogen werden, da eine hohe Lebensqualität auf eine wirksame Therapie hindeutet, sodass die Behandlung optimal und individuell angepasst werden kann. Der in dieser Studie verwendete Fragebogen kann als PROM weiterentwickelt werden und in Beobachtungsstudien und interventionellen Studien eingesetzt werden. Die in der Forschung zu diesem Thema untersuchten Daten können durch klinische Studien dazu beitragen, neue Behandlungsoptionen besser einzuschätzen.



## **7. Literaturverzeichnis**

Annunziata, A., Lanza, M., Coppola, A., Andreozzi, P., Spinelli, S., Fiorentino, G.: „Alpha-1 Antitrypsin Deficiency: Home Therapy“, *Frontiers in Pharmacology*, Apr 2021;12:575402 (DOI: 10.3389/fphar.2021.575402)

Bals, R., Koczulla, R., Kotke, V., Andress, J., Blackert, K., Vogelmeier, C.: „Identification of individuals with alpha-1-antitrypsin deficiency by a targeted screening program“, *Respiratory Medicine*, Aug 2007;101(8):1708-14. (DOI: 10.1016/j.rmed.2007.02.024)

Bals, R., Greulich, T., Müller, K., Koller, M.: „Validation and clinical feasibility of a patient-reported outcome measure (PROM) für assessing quality of life in patients with alpha-1-antitrypsin deficiency (AATD)“; Study Protocol PROM final version R2, 30.07.2022

Bergerot, C.D., Pal, S.K., Tripathi, A.: „Patient-Reported Outcomes in Early Phase Clinical Trials: An Opportunity to Actively Promote Patient-Centered Care“, *Oncologist Sep 2022;27(9):714-715* (DOI: 10.1093/oncolo/oyac122)

Bernhard, N., Lepper, P.M., Vogelmeier, C., Seibert, M., Wagenpfeil, S., Bals, R., Fährdrich, S.: “Deterioration of quality of life is associated with the exacerbation frequency in individuals with alpha-1-antitrypsin deficiency - analysis from the German Registry”, *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, May 2017;12:1427-1437 (DOI: 10.2147/COPD.S130925)

Blanco I, Bueno P, Diego I, Pérez-Holanda S, Casas-Maldonado F, Esquinas C, Miravittles M. (2017): „Alpha-1 antitrypsin Pi\*Z gene frequency and Pi\*ZZ genotype numbers worldwide: an update“, *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2017 Feb., 13;12:561-569 (DOI: 10.2147/COPD.S125389)

Buck, E., Presotto, M.A., Brock, J., Schlamp, K., Veith, M., Herth, F.J.F., Trudzinski, F.C.: „Augmentation therapy with human alpha-1-proteinase inhibitor reduces exacerbations in patient with bronchiectasis and alpha-1-antitrypsin deficiency“, *Respiratory Medicine Case Report*, Sept 2022; 39:101740 (DOI: 10.1016/j.rmcr.2022.101740)

Choate, R., Holm, K.E., Sandhaus, R.A., Mannino, D.M., Strange, C.: „Characteristics associated with SF-36 in alpha-1 antitrypsin deficiency-associated COPD: a cross-sectional analysis“, *BMC Pulmonary Medicine*, Mar 2024;24(1):138 (DOI: 10.1186/s12890-024-02953-7)

Chotirmall, S.H., Al-Alawi, M., McEnery, T., McElvaney, N.G.: „Alpha-1 proteinase inhibitors for the treatment of alpha-1 antitrypsin deficiency: safety, tolerability, and patient outcomes“, *Therapeutics and Clinical Risk Management*, Jan 2015;11:143-51 (DOI: 10.2147/TCRM.S51474)

Cohen, J.: „Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences“, July 1988, *Second Edition*. Hillsdale, N.Y., Lawrence Erlbaum Associates

Conde, B., Costa, F., Gomes, J., Lopes, A.P., Mineiro, M.A., Rodrigues, O., Santos, C., Semedo, L., Sucena, M., Guimarães, C.: „Expert Perspectives on the Management of Alpha 1-Antitrypsin Deficiency“, *Acta Médica Portuguesa*, Jan 2023;36(1):49-54 (DOI: 10.20344/amp.18497)

CSL Zwischenberichte 1 und 2: „Patient-reported outcome measure (PROM) for assessing quality of Life (QoL) in patients with alpha-1-antitrypsin deficiency (AATD)“, Version 09/2023

Dasí, F.: „Alpha-1 antitrypsin deficiency“, *Medicina Clinica (Barc)*, Apr 2024;162(7):336-342 (DOI: 10.1016/j.medcli.2023.10.014)

Dawwas, M.F., Davies, S.E., Griffiths, W.J., Lomas, D.A., Alexander, G.J.: „Prevalence and risk factors for liver involvement in individuals with PiZZ-related lung disease“, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, Mar 2013;187(5):502-8 (DOI: 10.1164/rccm.201204-0739OC)

de Torres, J.P., Casanova, C., Hernández, C., Abreu, J., Montejo de Garcini, A., Aguirre-Jaime, A., Celli, B.R.: „Gender associated differences in determinants of quality of life in patients with COPD: a case series study“, *Health and Quality of Life Outcomes*, Sep 2006;4:72 (DOI: 10.1186/1477-7525-4-72)

de Vos, J.D., Hillberg, O., Perch, M., Jensen, J.U., Wilcke, J.T., Løkke, A.: „[Alpha-1-antitrypsin deficiency]“, *Ugeskrift for Laeger*, Jul 2021;183(30):V02210150. Danish

Dickens, J.A., Lomas, D.A.: „Why has it been so difficult to prove the efficacy of alpha-1-antitrypsin replacement therapy? Insights from the study of disease pathogenesis“, *Drug Design, Development and Therapy*, 2011;5:391-405 (DOI: 10.2147/DDDT.S14018)

Dörner, Klaus: „Klinische Chemie und Hämatologie“, Thieme Verlag, 8. Auflage, 2013, S. 156, S.160-162

EuroQol EQ-5D-5L User Guide: „Basic information on how to use the EQ-5D-5L instrument“, Version 3, updated September 2019, <https://euroqol.org/information-and-support/documentation/user-guides/> [opened: 25.02.2024, 11:24 Uhr]

Fähndrich, S., Biertz, F., Karch, A., Kleibrink, B., Koch, A., Teschler, H., Welte, T., Kauczor, H.U., Janciauskiene, S., Jörres, R.A., Greulich, T., Vogelmeier, C.F., Bals, R.; COSYCONET investigators: „Cardiovascular risk in patients with alpha-1-antitrypsin deficiency“, *Respiratory Research*, Sep 2017;18(1):171 (DOI: 10.1186/s12931-017-0655-1)

Fähndrich, S., Herr, C., Greulich, T., Seibert, M., Lepper, P.M., Bernhard, N., Lützwow, C., Vogelmeier, C., Bals, R.: „Sex differences in alpha-1-antitrypsin deficiency lung disease-analysis from the German registry“, *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, May 2015;12 Suppl 1:58-62. (DOI: 10.3109/15412555.2015.1023785)

Ferrari, R., Tanni, S.E., Lucheta, P.A., Faganello, M.M., do Amaral, R.A., Godoy, I.: „Gender differences in predictors of health status in patients with COPD“, *Journal Brasileiro de Pneumologia*, Jan-Feb 2010;36(1):37-43 (DOI: 10.1590/s1806-37132010000100008)

Franciosi, A.N., Ralph, J., O'Farrell, N.J., Buckley, C., Gulmann, C., O'Kane, M., Carroll, T.P., McElvaney, N.G.: „Alpha-1 antitrypsin deficiency-associated panniculitis“, *Journal of the American Academy of Dermatology*, Oct 2022;87(4):825-832 (DOI: 10.1016/j.jaad.2021.01.074)

Gauvain, C., Mornex, J.F., Pison, C., Cuvelier, A., Balduyck, M., Pujazon, M.C., Fournier, M., Aitlallne, B., Thabut, G.: „Health-related quality of life in patients with alpha-1 antitrypsin deficiency: the French experience“, *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, May 2015;12 Suppl 1:46-51 (DOI: 10.3109/15412555.2015.1022645)

Gelbe Liste Prolastin und Respreeza - Internetseite: [https://www.gelbe-liste.de/produkte/Respreeza-1-000-mg-Pulver-und-Loesungsmittel-zur-Herstellung-einer-Infusionsloesung\\_897864](https://www.gelbe-liste.de/produkte/Respreeza-1-000-mg-Pulver-und-Loesungsmittel-zur-Herstellung-einer-Infusionsloesung_897864);  
[https://www.gelbe-liste.de/produkte/Prolastin-1000-mg-Pulver-und-Loesungsmittel-zur-Herstellung-einer-Infusionsloesung\\_496894#!](https://www.gelbe-liste.de/produkte/Prolastin-1000-mg-Pulver-und-Loesungsmittel-zur-Herstellung-einer-Infusionsloesung_496894#!) [opened: 14.04.2024, 14:09 Uhr]

Global Initiative for chronic obstructive Lung Disease (GOLD 2023): „Global Strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease“, 2023 Report, downloaded from the official website of Global Initiative for chronic obstructive Lung disease (<https://gold-copd.org/2023-gold-report-2/>) [opened: 30.05.2024, 17:20 Uhr]

Gramegna, A., Aliberti, S., Confalonieri, M., Corsico, A., Richeldi, L., Vancheri, C., Blasi, F.: „Alpha-1 antitrypsin deficiency as a common treatable mechanism in chronic respiratory disorders and for conditions different from pulmonary emphysema? A commentary on the new European Respiratory Society statement“, *Multidisciplinary Respiratory Medicine*, Oct 2018;13:39 (DOI: 10.1186/s40248-018-0153-4)

Greulich, T., Fähndrich, S., Clarenbach, C., Gleiber, W., Hautmann, H., Heine, R., Idzko, M., Schmidt-Scherzer, K., Skowasch, D., Wiewrodt, R., Bals, R., Koczulla, A.R.: „Alpha-1-Antitrypsin-Mangel (AATM) – Ein Expertenstatement“ [Alpha-1 Antitrypsin Deficiency (AATD) - D-A-CH-Expert Statement], *Thieme Pneumologie*, Jul 2020;74(7):436-442. German. (DOI: 10.1055/a-1143-8186)

Greulich, T., Nell, C., Hohmann, D., Grebe, M., Janciauskiene, S., Koczulla, A.R., Vogelmeier, C.F.: „The prevalence of diagnosed  $\alpha$ 1-antitrypsin deficiency and its comorbidities: results from a large population-based database“, *European Respiratory Journal*, Jan 2017;49(1):1600154. (DOI: 10.1183/13993003.00154-2016)

Grifols Prolastin - Internetseite: <https://www.grifols.com/documents/260038/27754341/ft-prolastin-de-en-2/5713f387-7228-43b2-af26-27d5d0b01ccf> [opened: 13.10.23, 13:20 Uhr]

Grothues, D., Engelhardt, H., Genzel-Borovizeny, O., Gnädig, M., Harm, M., Hörning, A., Münsterer, O., Pfister, E.D., Rodeck, B., Sokollik, C., Wintermeyer, P., Melter, M.: „S2k Leitlinie: Cholestase im Neugeborenenalter“, AWMF-Register Nr. 068/015, Erstveröffentlichung 04/2002, Überarbeitete Version von 08/2020

Gutteling, J.J., de Man, R.A., Busschbach, J.J., Darlington, A.S.: „Overview of research on health-related quality of life in patients with chronic liver disease“, *The Netherlands Journal of Medicine*, Jul-Aug 2007;65(7):227-34

Häuser, W., Schnur, M., Steder-Neukamm, U., Muthny, FA., Grandt, D.: „Validation of the German version of the Chronic Liver Disease Questionnaire“, *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* Jun 2004; 16(6):599-606. (DOI: 10.1097/00042737-200406000-00014)

Heng, M.C., Moy, R.L., Lieberman, J.: „alpha 1-Antitrypsin deficiency in severe psoriasis“, *British Journal of Dermatology*, Feb 1985;112(2):129-33 (DOI: 10.1111/j.1365-2133.1985.tb00076.x)

Herold, G. (Hrsg.) und Mitarbeiter (2022): „Innere Medizin 2022“. Gerd Herold Verlag

Hetz, C., Zhang, K., Kaufman, R.J.: „Mechanisms, regulation and functions of the unfolded protein response“, *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, Aug 2020;21(8):421-438 (DOI: 10.1038/s41580-020-0250-z)

Holm, K.E., Plaufcan, M.R., Ford, D.W., Sandhaus, R.A., Strand, M., Strange, C., Wamboldt, F.S.: „The impact of age on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease differs by relationship status“, *Journal of Behavioral Medicine*, Aug 2014;37(4):654-63 (DOI: 10.1007/s10865-013-9516-7)

Horváth, I., Canotilho, M., Chlumský, J., Chorostowska-Wynimko, J., Corda, L., Derom, E., Ficker, J.H., Kneussl, M., Miravittles, M., Sucena, M., Thabut, G., Turner, A.M., van 't Wout, E., McElvaney, N.G.: „Diagnosis and management of  $\alpha$ 1-antitrypsin deficiency in Europe: an expert survey“ *ERJ Open Research*, Mar 2019;5(1):00171-2018 (DOI: 10.1183/23120541.00171-2018)

Janciauskiene, S.M., Bals, R., Koczulla, R., Vogelmeier, C., Köhnlein, T., Welte, T.: „The discovery of  $\alpha$ 1-antitrypsin and its role in health and disease“, *Respiratory Medicine*, Aug 2011;105(8):1129-39. (DOI: 10.1016/j.rmed.2011.02.002)

Jeppsson, J. O.: „Amino acid substitution Glu leads to Lys alpha 1-antitrypsin PiZ“, *FEBS Letters*, Jun 1976;65(2):195-7 (DOI: 10.1016/0014-5793(76)80478-4)

Jones, P. W., Harding, G., Berry, P., Wiklund, I., Chen, W-H.: „Development and first validation of the COPD-Assessment Test“, *European Respiratory Journal* Sept 2009; 34(3):648-654 (DOI: 10.1183/09031936.00102509)

Karl, F.M., Holle, R., Bals, R., Greulich, T., Jörres, R.A., Karch, A., Koch, A., Karrasch, S., Leidl, R., Schulz, H., Vogelmeier, C., Wacker, M.E.; COSYCONET Study Group: „Costs and health-related quality of life in Alpha-1-Antitrypsin Deficient COPD patients“, *Respiratory Research*, Apr 2017;18(1):60 (DOI: 10.1186/s12931-017-0543-8)

Katsura, H., Yamada, K., Wakabayashi, R., Kida, K.: „Gender-associated differences in dyspnoea and health-related quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease“, *Respirology*, May 2007;12(3):427-32 (DOI: 10.1111/j.1440-1843.2007.01075.x)

Katzer, D., Briem-Richter, A., Weigert, A., Lainka, E., Dammann, S., Pfister, E.D., Wirth, S., Kardorff, R., Ganschow, R. (2022): „Update Alpha-1-Antitrypsin-Mangel“, *Monatsschrift Kinderheilkunde*, (DOI: <https://doi.org/10.1007/s00112-022-01549-x>)

Kauczor, HU., Hoffmann, A., Mehdikhani, H., Schunk, K., Schlegel, J., Mildenerger, P.: „Bronchiektasen und Infekthäufigkeit bei Alpha-1-Antitrypsin-Mangel. Wert der hochauflösenden Computertomographie“ [Bronchiectasis and infection incidence in alpha 1-antitrypsin deficiency. The value of high-resolution computed tomography], *Thieme RöFo*. Nov. 1995;163(5):378-82. German (DOI: 10.1055/s-2007-1016012)

Knapstein, S., Ide, T., Schmidt, M.A., Heusipp, G.: „Alpha 1-antitrypsin binds to and interferes with functionality of EspB from atypical and typical enteropathogenic Escherichia coli strains“, *Infection and Immunity*, Aug 2004;72(8):4344-50 (DOI: 10.1128/IAI.72.8.4344-4350.2004)

Koczulla, R., Bittkowski, N., Andress, J., Greulich, T., Schroth, S., Kotke, V., Vogelmeier, C., Bals, R.: „Das Deutsche Register für Personen mit Alpha-1-Antitrypsin-Mangel--eine Ressource für die Versorgungsforschung“ [The German registry of individuals with alpha-1-antitrypsin deficiency--a source for research on patient care], *Thieme Pneumologie*. Nov 2008;62(11):655-8. German => DOI: 10.1055/s-2008-1038263.

Köhler, D: „AATM: Ist die Substitution ein Mythos?“ *Deutsches Ärzteblatt* 2017; 114(50): [24] (DOI: 10.3238/PersPneumo.2017.12.15.07) -> <https://www.aerzteblatt.de/archiv/195382/Alpha-1-Antitrypsin-Mangel-Ist-die-Substitution-ein-Mythos> [opened: 09.08.2023, 16:46 Uhr]

Köhnlein, T., Schmidt-Scherzer, K., Greulich, T., Bals, R. (2014): „Expertenstellungnahme zur Substitutionstherapie bei Patienten mit Alpha-1 Antitrypsin-Mangel“ *Pneumologie*, 68(7), S. 492-495

Köhnlein, T., Wilkens, M., Eydt, K.: „Auswirkungen der COVID-19-Pandemie auf das Informationsmanagement und die Therapieadhärenz von substituierten Patienten mit Alpha-1-Antitrypsin-Mangel (AATM)“ [Impact of COVID-19 pandemic on information management and adherence to replacement therapy with AAT of patients with alpha-1 antitrypsin deficiency (AATM)], *Thieme Pneumologie*, Jul 2022;76(7):494-498. German (DOI: 10.1055/a-1845-0160)

Kunik, M.E., Roundy, K., Veazey, C., Soucek, J., Richardson, P., Wray, N.P., Stanley, M.A.: „Surprisingly high prevalence of anxiety and depression in chronic breathing disorders“, *CHEST Journal*, Apr 2005;127(4):1205-11 (DOI: 10.1378/chest.127.4.1205)

Kurd, S.K., Troxel, A.B., Crits-Christoph, P., Gelfand, J.M.: „The risk of depression, anxiety, and suicidality in patients with psoriasis: a population-based cohort study“, *Archives of Dermatological Research*, Aug 2010;146(8):891-5 (DOI: 10.1001/archdermatol.2010.186)

Kwon, H.Y., Kim, E.: „Factors contributing to quality of life in COPD patients in South Korea“, *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, Jan 2016;11:103-9 (DOI: 10.2147/COPD.S90566)

Lu, Y., Wang, L.R., Lee, J., Mohammad, NS., Aranyos, AM., Gould, C., Khodayari, N., Oshins, RA., Money Penny, C.G., Brantly, M.L.: „The unfolded protein response to PI\*Z alpha-1 antitrypsin in human hepatocellular and murine models“, *Hepatology Communications*, Sept 2022;6(9):2354-2367 (DOI: 10.1002/hep4.1997)

Miravittles, M., Dirksen, A., Ferrarotti, I., Koblizek, V., Lange, P., Mahadeva, R., McElvaney, N.G., Parr, D., Piitulainen, E., Roche, N., Stolk, J., Thabut, G., Turner, A., Vogelmeier, C., Stockley, R.A.:

„European Respiratory Society statement: diagnosis and treatment of pulmonary disease in  $\alpha$ 1-antitrypsin deficiency“, *European Respiratory Journal*, Nov 2017;50(5):1700610 (DOI: 10.1183/13993003.00610-2017)

Mokkink, L. B., Prinsen, C. AC., Patrick, D. L., Alonso, J., Bouter, L. M., de Vet, H. CW., Terwee, C.B.: „COSMIN Study Design checklist for Patient-reported outcome measurement instruments“, *Department of Epidemiology and Biostatistics Amsterdam*, Version Jul 2019

Nationale Versorgungsleitlinie COPD, 2. Auflage, Version 1, AWMF-Register-Nr. nvl-003, 2021

Obradovic, M., Gluvic, Z., Petrovic, N., Obradovic, M., Tomasevic, R., Dugalic, P., Isenovic, E.R.: „A quality of life assessment and the correlation between generic and disease-specific questionnaire scores in outpatients with chronic liver disease-pilot study“, *Romanian Journal of Internal Medicine*, Sep 2017;55(3):129-137 (DOI: 10.1515/rjim-2017-0014)

Orphanet Journal - Rare Diseases: „Alpha-1-Antitrypsin-Mangel E88.0“, April 2021 aktualisiert durch Stolk, J. & Strnad, P. -> <https://www.orpha.net/de/disease/detail/60?name=Alpha-1-Antitrypsin-Mangel&mode=name> [opened: 15.04.2024, 18:09 Uhr]

Parkash, O., Iqbal, R., Jafri, F., Azam, I., Jafri, W.: „Frequency of poor quality of life and predictors of health related quality of life in cirrhosis at a tertiary care hospital Pakistan“, *BMC Research Notes*, Aug 2012;5:446 (DOI: 10.1186/1756-0500-5-446)

Peng, J.K., Hepgul, N., Higginson, I.J., Gao, W.: „Symptom prevalence and quality of life of patients with end-stage liver disease: A systematic review and meta-analysis“, *Palliative Medicine*, Jan 2019;33(1):24-36 (DOI: 10.1177/0269216318807051)

Piitulainen, E., Mostafavi, B., Tanash, H.A.: „Health status and lung function in the Swedish alpha 1-antitrypsin deficient cohort, identified by neonatal screening, at the age of 37-40 years“, *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, Feb 2017;12:495-500 (DOI: 10.2147/COPD.S120241)

Putcha, N., Puhan, M.A., Drummond, M.B., Han, M.K., Regan, E.A., Hanania, N.A., Martinez, C.H., Foreman, M., Bhatt, S.P., Make, B., Ramsdell, J., DeMeo, D.L., Barr, R.G., Rennard, S.I., Martinez, F., Silverman, E.K., Crapo, J., Wise, R.A., Hansel, N.N.: „A simplified score to quantify comorbidity in COPD“, *PLoS One*, Dec 2014;9(12):e114438 (DOI: 10.1371/journal.pone.0114438)

Ranes, J., Stoller, J.K.: „A review of alpha-1 antitrypsin deficiency“, *Thieme Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, Apr 2005;26(2):154-66 (DOI: 10.1055/s-2005-869536)

Russo, R., Zillmer, L.R., Nascimento, O.A., Manzano, B., Ivanaga, I.T., Fritscher, L., Lundgren, F., Miravittles, M., Gondim, H.D., Santos, G. Junior, Alves, M.A., Oliveira, M.V., Souza, A.A., Sales, M.P., Jardim, J.R.: „Prevalence of alpha-1 antitrypsin deficiency and allele frequency in patients with COPD in Brazil“, *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, Sep-Oct 2016;42(5):311-316 (DOI: 10.1590/S1806-37562015000000180)

Sandhaus, R.A., Strange, C., Zanichelli, A., Skålvoll, K., Koczulla, A.R., Stockley, R.A.: „Improving the Lives of Patients with Alpha-1 Antitrypsin Deficiency“, *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, Dec 2020;15:3313-3322 (DOI: 10.2147/COPD.S276773)

Sandler, M., Gemperli, B.M., Hanekom, C., Kühn, S.H.: „Serum alpha 1-protease inhibitor in diabetes mellitus: reduced concentration and impaired activity“, *Diabetes Research and Clinical Practice*, Oct 1988;5(4):249-55 (DOI: 10.1016/s0168-8227(88)80059-7)

Sandström, C.S., Ohlsson, B., Melander, O., Westin, U., Mahadeva, R., Janciauskiene, S.: „An association between Type 2 diabetes and alpha-antitrypsin deficiency“, *Diabetic Medicine*, Nov 2008;25(11):1370-3 (DOI: 10.1111/j.1464-5491.2008.02584.x)

Schramm, G.R., Mostafavi, B., Piitulainen, E., Wollmer, P., Tanash, H.A.: „Lung Function and Health Status in Individuals with Severe Alpha-1-Antitrypsin Deficiency at the Age of 42“, *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, Dec 2021;16:3477-3485 (DOI: 10.2147/COPD.S335683)

Schroth, S., Koczulla, R., Herr, C., Greulich, T., Walthers, E.M., Vogelmeier, C., Bals, R.: „Alpha-1-Antitrypsin Deficiency: Diagnosis and Therapy of the Lung disease“, *Pneumologie 2009, Thieme* (DOI: 10.1055/s-0029-1214718)

Snyder, M.R., Katzmann, J.A., Butz, M.L., Wiley, C., Yang, P., Dawson, D.B., Halling, K.C., Highsmith, W.E., Thibodeau, S.N.: „Diagnosis of alpha-1-antitrypsin deficiency: An algorithm of quantification, genotyping, and phenotyping“, *Clinical Chemistry*, Dec 2006;52(12):2236-42. (DOI: 10.1373/clinchem.2006.072991)

Ställberg, B., Janson, C., Larsson, K., Johansson, G., Kostikas, K., Gruenberger, J.B., Gutzwiller, F.S., Jorgensen, L., Uhde, M., Lisspers, K.: „Real-world retrospective cohort study ARCTIC shows burden of comorbidities in Swedish COPD versus non-COPD patients“, *NPJ Primary Care Respiratory Medicine*, Sep 2018;28(1):33 (DOI: 10.1038/s41533-018-0101-y)



Stein, H.M., Edgar, R.G., Thompson, R.D., Stockley, R.A.: „Lungentransplantation bei Alpha-1-Antitrypsin-Mangel“, *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 2016; 13(2):146-52 (DOI: 10.3109/15412555.2015.1048850)

STIKO Impfempfehlung Pneumokokken Stand 08.04.2024 -> [https://www.rki.de/Shared-Docs/FAQ/Impfen/Pneumokokken/FAQ-Liste\\_Pneumokokken\\_Impfen.html](https://www.rki.de/Shared-Docs/FAQ/Impfen/Pneumokokken/FAQ-Liste_Pneumokokken_Impfen.html) [opened: 14.04.24, 14:11 Uhr]

Stockley, R.A., Edgar, R.G., Starkey, S., Turner, A.M.: „Health status decline in  $\alpha$ -1 antitrypsin deficiency: a feasible outcome for disease modifying therapies?“, *Respiratory Research*, Jul 2018; 19(1):137 (DOI: 10.1186/s12931-018-0844-6)

Stockley, R.A.: „Alpha-1 Antitrypsin Deficiency: Phenotypes and Quality of Life“, *Annals of the American Thoracic Society*, Aug 2016; 13 Suppl 4:S332-5 (DOI: 10.1513/AnnalsATS.201507-436KV)

Stolk, J., Ng, W.H., Bakker, M.E., Reiber, J.H., Rabe, K.F., Putter, H., Stoel, B.C.: „Correlation between annual change in health status and computer tomography derived lung density in subjects with alpha1-antitrypsin deficiency“, *BMJ Journal Thorax*, Dec 2003; 58(12):1027-30 (DOI: 10.1136/thorax.58.12.1027)

Stoller, J.K., Brantly, M.: „The challenge of detecting alpha-1 antitrypsin deficiency“, *COPD: Journal of Chronic Pulmonary Obstructive Disease*, Mar 2013; 10 Suppl 1:26-34 (DOI: 10.3109/15412555.2013.763782)

Stoller, J.K., Hupertz, V., Aboussouan, L.S.: „Alpha-1 Antitrypsin Deficiency“, Oct 2006 [updated 2023 Jun 1]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2024, Webstite: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1519/> [opened: 18.04.2024, 8:45 Uhr]

Strnad, P., McElvaney, N.G., Lomas, D.A.: „Alpha1-Antitrypsin Deficiency“, *The New England Journal of Medicine*, Apr 2020; 382(15):1443-1455 (DOI: 10.1056/NEJMra1910234)

Teckman, J.H.: „Liver disease in alpha-1 antitrypsin deficiency: current understanding and future therapy“, *COPD Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, Mar 2013; 10 Suppl 1:35-43 (DOI: 10.3109/15412555.2013.765839)

Teschler, H.: „Long-term experience in the treatment of  $\alpha$ 1-antitrypsin deficiency: 25 years of augmentation therapy“, *European Respiratory Review*, Mar 2015; 24(135):46-51 (DOI: 10.1183/09059180.10010714)

Torres-Durán, M., Lopez-Campos, J.L., Barrecheguren, M., Miravittles, M., Martinez-Delgado, B., Castillo, S., Escribano, A., Balóira, A., Navarro-Garcia, M.M., Pellicer, D., Bañuls, L., Magallón, M., Casas, F., Dasí, F.: „Alpha-1 antitrypsin deficiency: outstanding questions and future directions“, *Orphanet Journal Rare Diseases*, Jul 2018;13(1):114 (DOI: 10.1186/s13023-018-0856-9)

Torres-Durán, M., López-Campos, J.L., Calle Rubio, M., Montero-Martínez, C., Priegue Carrera, A., Amaro Rodríguez, R., Barrecheguren, M., Barrio Guirado, M.Á., Callejas-González, F.J., Casas-Maldonado, F., Diab-Cáceres, L., García-Meseguer, P., Hernández-Pérez, J.M., Lázaro-Asegurado, L., Martínez-González, C., Martínez Rivera, C., Michel, F.J., Montoro-Ronsano, J.B., Sánchez, R., Ortiz-Pica, M., Parra, I., Quintero García, J.P., Ruiz-Serrano-de la Espada, M.D.R., Tortajada-Goitia, B., Miravittles, M.: „Recommendations for the Implementation of the Self-Administration of Alpha-1 Antitrypsin“, *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, Aug 2023;18:1691-1700. (DOI: 10.2147/COPD.S410611)

Vogelmeier, C., Buhl, R., Burghuber, O., Criée, C.P, Ewig, S., Godnic-Cvar, J., Hartl, S., Herth, F., Kardos, P., Kenn, K., Nowak, D., Rabe, K. F., Studnicka, M., Watz, H., Welte, T., Windisch, W., Worth, H.: „S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD)“, *Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF-Register Nr. 020/006)*, veröffentlicht 2007

Werdecker, C., Bals, R.: „Impact of the COVID-19 pandemic on well-being and quality of life of patients with alpha-1-antitrypsin deficiency“, *Respiratory Research*, Oct 2023; 24(1):258 (DOI: 10.1186/s12931-023-02553-9)

Wilke, A., Grohé, C.: „Prospektive Untersuchung klinischer Verlaufsparemeter von Patienten mit Alpha-1-Antitrypsinmangelsyndrom unter i. v. Prolastin-Heimtherapie“ [Prospective evaluation of clinical parameters of AAT patients with i. v. prolactin therapy in a homecare setting], *Thieme Pneumologie*, Oct 2013;67(10):545-50, German (DOI: 10.1055/s-0033-1344554)

Wise, R.A.: „Alpha-1-Antitrypsin-Mangel“, *MSD Manual*, überprüft Jun 2022: <https://www.msdmanuals.com/de-de/profi/lungenkrankheiten/chronisch-obstruktive-lungenerkrankung/alpha-1-antitrypsin-mangel> [opened: 14.04.2024, 14:31 Uhr]

Zamora, M.R., Ataya, A.: „Lung and liver transplantation in patients with alpha-1 antitrypsin deficiency“, *Therapeutic Advances in Chronic Diseases*, Jul 2021;12\_suppl:20406223211002988 (DOI: 10.1177/20406223211002988)

## 7.1. Study protocol – Quellen

Bernhard, N., Lepper, P.M., Vogelmeier, C., Seibert, M., Wagenpfeil, S., Bals, R., Fähndrich, S.: „Deterioration of quality of life is associated with the exacerbation frequency in individuals with alpha-1-antitrypsin deficiency - analysis from the German Registry“, *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, May 2017;12:1427-1437 (DOI: 10.2147/COPD.S130925)

Calvert, M., Kyte, D., Mercieca-Bebber, R., Slade, A., Chan, A.W., King, M.T., et al.: „Guidelines for Inclusion of Patient-Reported Outcomes in Clinical Trial Protocols: The SPIRIT-PRO Extension“, *JAMA*, Feb 2018;319(5):483-494 (DOI: 10.1001/jama.2017.21903)

Celli, B.R., Cote, C.G., Marin, J.M., Casanova, C., Montes de Oca, M., Mendez, R.A., Pinto Plata, V., Cabral, H.J.: „The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease“, *New England Journal of Medicine*, Mar 2004;350(10):1005-12. (DOI: 10.1056/NEJMoa021322)

Fähndrich, S., Biertz, F., Karch, A., Kleibrink, B., Koch, A., Teschler, H., Welte, T., Kauczor, H.U., Janciauskiene, S., Jörres, R.A., Greulich, T., Vogelmeier, C.F., Bals, R.; COSYCONET investigators: „Cardiovascular risk in patients with alpha-1-antitrypsin deficiency“, *Respiratory Research*, Sep 2017;18(1):171 (DOI: 10.1186/s12931-017-0655-1)

Fähndrich, S., Herr, C., Greulich, T., Seibert, M., Lepper, P.M., Bernhard, N., Lützwow, C., Vogelmeier, C., Bals, R.: „Sex differences in alpha-1-antitrypsin deficiency lung disease-analysis from the German registry“, *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, May 2015;12 Suppl 1:58-62. (DOI: 10.3109/15412555.2015.1023785)

Fayers, Peter; Machin, David: „Quality of Life. The Assessment, Analysis and Interpretation of Patient-reported Outcomes“, 2. Auflage. New York, NY: John Wiley & Sons, 2013

Food and Drug Association (Hg.) (2009): „Guidance for industry. Patient-reported outcome measures. Use in medicinal product development to support labelling claims“ -> <https://www.fda.gov/media/77832/download> [opened 18.06.2024, 14:16 Uhr]

Giavarina, D.: „Understanding Bland Altman analysis“, *Biochemia Medica (Zagreb)*, Jun 2015 ;25(2):141-51 (DOI: 10.11613/BM.2015.015)

Greulich, T., Altraja, A., Barrecheguren, M., Bals, R., Chlumsky, J., Chorostowska-Wynimko, J., et al.: „Protocol for the EARCO Registry: a pan-European observational study in patients with  $\alpha$ 1-antitrypsin deficiency“, *ERJ Open Research*, Mar 2020;6(1):00181-2019. (DOI: 10.1183/23120541.00181-2019)

Koller, M., Hjermsstad, M.J., Tomaszewski, K.A., Tomaszewska, I.M., Hornslien, K., Harle, A., Arraras, J.I., Morag, O., Pompili, C., Ioannidis, G., Georgiou, M., Navarra, C., Chie, W.C., Johnson, C.D., Himpel, A., Schulz, C., Bohrer, T., Janssens, A., Kuliš, D., Bottomley, A.: „An international study to revise the EORTC questionnaire for assessing quality of life in lung cancer patients“, *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*, Nov 2017;28(11):2874-2881. (DOI: 10.1093/annonc/mdx453)

Koo, T.K., Li, M.Y.: „A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research“, *Journal of Chiropractic Medicine*, Jun 2016 Jun;15(2):155-63. (DOI: 10.1016/j.jcm.2016.02.012)

Mokkink, L.B., Prinsen, C.A.C., Patrick, D.L., Alonso, J., Bouter, L.M., de Vet, H.C.W., Terwee, C.B.: „COSMIN methodology for systematic reviews of patient-reported outcome measures (PROMs)“. user manual (2018) -> [https://cosmin.nl/wp-content/uploads/COSMIN-syst-review-for-PROMs-manual\\_version-1\\_feb-2018.pdf](https://cosmin.nl/wp-content/uploads/COSMIN-syst-review-for-PROMs-manual_version-1_feb-2018.pdf) [opened: 31.05.2021]

Prinsen, C.A.C., Vohra, S., Rose, M.R., Boers, M., Tugwell, P., Clarke, M. et al.: „Guideline for selecting outcome measurement instruments for outcomes included in a Core Outcome Set“, Hg. v. COSMIN (2016) -> Online verfügbar unter <https://cosmin.nl/wp-content/uploads/COSMIN-guideline-selecting-outcome-measurement-COS.pdf> [opened 31.05.2021]

Revicki, D., Hays, R.D., Cella, D., Sloan, J.: „Recommended methods for determining responsiveness and minimally important differences for patient-reported outcomes“, *Journal of Clinical Epidemiology*, Feb 2008;61(2):102-9. (DOI: 10.1016/j.jclinepi.2007.03.012)

Terwee, C.B., Mokkink, L.B., Knol, D.L., Ostelo, R.W., Bouter, L.M., de Vet, H.C.: „Rating the methodological quality in systematic reviews of studies on measurement properties: a scoring system for the COSMIN checklist“, *Quality of Life Research: an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*, May 2012;21(4):651-7. (DOI: 10.1007/s11136-011-9960-1)

## **8. Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Verteilung des Geschlechts (%) in Form eines Kreisdiagramms .....	28
Abbildung 2: Häufigkeiten des Subtyps von AATM-Patienten (n, %).....	29
Abbildung 3: Darstellung der AATM-Schwerpunkte in der Stichprobe in Form eines Balkendiagramms.....	30
Abbildung 4: Angabe der Häufigkeiten „Wie gut bilden die Fragebögen die Lebensqualität von Patienten mit AATM ab?“ .....	32
Abbildung 5: Darstellung der Antworthäufigkeiten zu der Frage „Wie haben Sie sich in den vergangenen beiden Wochen gefühlt?“ .....	33
Abbildung 6: Vorliegen von Komorbiditäten (n, %) .....	37
Abbildung 7: Häufigkeit der einzelnen Komorbiditäten als Mehrfachantwortensets (n, %) .....	37
Abbildung 8: Darstellung des Gruppenvergleichs des Alters über verschiedene AATM-Subtypen in Form eines Boxplots.....	42
Abbildung 9: Darstellung des Gruppenvergleichs des AATM-Subtyps über die Anzahl an Komorbiditäten in Form eines Boxplots .....	44

## **9. Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: AAT-Serumkonzentration bei den verschiedenen Phänotypen (modifiziert nach Stoller et al. 1993-2024 und de Vos et al. 2021).....	12
Tabelle 2: Häufigkeiten des Subtyps von AATM-Patienten.....	29
Tabelle 3: Beurteilung der Lebensqualität mit Hilfe von Mittelwert, Median und Spannweite anhand der vorliegenden Fragebögen .....	31
Tabelle 4: Korrelation zwischen Alter und Lebensqualität, Sig. (2-seitig) = zweiseitige Signifikanz, n=Patientenanzahl .....	34

Tabelle 5: Zusammenhang zwischen Lebensqualität und Geschlecht; Mann-Whitney-U-Statistik (U), Z-Statistik (Z), Median ( $\tilde{x}$ ), Minimum (Min.), Maximum (Max.), mittlerer Rang (Mr).....	36
Tabelle 6: Zusammenhang zwischen Lebensqualität und dem generellen Vorliegen von Komorbiditäten.....	39
Tabelle 7: Korrelation zwischen Anzahl der Komorbiditäten und Lebensqualität, Sig. (2-seitig) = zweiseitige Signifikanz, n=Patientenanzahl .....	40
Tabelle 8: Durchschnittliches Alter der unterschiedlichen AATM-Typen (in Jahren); n = Patientenanzahl, SD = Standardabweichung.....	41
Tabelle 9: Zusammenhang zwischen AATM-Typ und Geschlecht; jeder tiefgestellte Buchstabe gibt eine Teilmenge des AATM-Subtyps an, deren Spaltenanteile sich auf dem 5%-Niveau nicht signifikant voneinander unterscheiden. ....	43
Tabelle 10: Paarweise Vergleiche zwischen der Komorbidität COPD und den einzelnen AATM-Subtypen – Jeder tiefgestellte Buchstabe gibt eine Teilmenge von AATM-Subtypen an, deren Spaltenanteile sich auf dem 0,05-Niveau nicht signifikant voneinander unterscheiden .....	45
Tabelle 11: Darstellung der Ergebnisse der Mann-Whitney-U-Tests zu Überprüfung des Zusammenhangs zwischen der Dauer seit Diagnose (in days) und dem Vorhandensein von Komorbiditäten.....	46
Tabelle 12: Darstellung der Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests zur Überprüfung der Korrelation zwischen Schwerpunkt „Lunge“ und Lebensqualität.....	48
Tabelle 13: Darstellung der Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests zur Überprüfung der Korrelation zwischen Schwerpunkt „Leber“ und Lebensqualität.....	50
Tabelle 14: Darstellung der Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests zur Überprüfung der Korrelation zwischen Schwerpunkt „Haut“ und Lebensqualität .....	51
Tabelle 15: Darstellung der Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests zur Überprüfung der Korrelation zwischen Schwerpunkt „Andere“ und Lebensqualität .....	53
Tabelle 16: Darstellung der Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests zur Überprüfung der Korrelation zwischen Schwerpunkt „Unbekannt“ und Lebensqualität.....	54

Tabelle 17: finales Regressionsmodell der Einflussfaktoren auf den EQ-Index, UG= Untere Grenze, OG = Obere Grenze, VIF = variance influence factor .....	55
Tabelle 18: Modellzusammenfassung der multiplen Regressionsanalyse der signifikanten Einflussfaktoren auf den EQ-Index.....	55
Tabelle 19: p-Werte der ausgeschlossenen Einflussfaktoren aus der multiplen Regressionsanalyse des EQ-Index .....	56
Tabelle 20: finales Regressionsmodell der Einflussfaktoren auf die EQ-VAS, UG= Untere Grenze, OG = Obere Grenze, VIF = variance influence factor .....	57
Tabelle 21: Modellzusammenfassung der multiplen Regressionsanalyse von Einflussfaktoren auf die EQ-VAS.....	57
Tabelle 22: p-Werte der ausgeschlossenen Einflussfaktoren aus der multiplen Regressionsanalyse der EQ-VAS.....	57
Tabelle 23: finales Regressionsmodell der Einflussfaktoren auf den CAT, UG= Untere Grenze, OG = Obere Grenze, VIF = variance influence factor .....	58
Tabelle 24: Modellzusammenfassung der multiplen Regressionsanalyse von Einflussfaktoren auf den CAT .....	58
Tabelle 25: p-Werte der ausgeschlossenen Einflussfaktoren aus der multiplen Regressionsanalyse des CAT .....	59
Tabelle 26: finales Regressionsmodell der Einflussfaktoren auf den CLDQ-D-Gesamtscore, UG= Untere Grenze, OG = Obere Grenze, VIF = variance influence factor .....	59
Tabelle 27: Modellzusammenfassung der multiplen Regressionsanalyse von Einflussfaktoren auf den CLDQ-D-Gesamtscore.....	60
Tabelle 28: p-Werte der ausgeschlossenen Einflussfaktoren aus der multiplen Regressionsanalyse des CLDQ-D-Gesamtscores .....	60
Tabelle 29: p-Werte der Korrelation zwischen den einzelnen Komorbiditäten und den Lebensqualitätscores mittels Mann-Whitney-U-Test .....	61
Tabelle 30: finales Regressionsmodell der spezifischen, signifikanten Komorbiditäten auf den EQ-Index, UG= Untere Grenze, OG = Obere Grenze, VIF = variance influence factor .....	62

Tabelle 31: Modellzusammenfassung der multiplen Regressionsanalyse von einzelnen, signifikanten Komorbiditäten auf den EQ-Index .....	62
Tabelle 32: p-Werte der ausgeschlossenen Komorbiditäten aus der multiplen Regressionsanalyse des EQ-Index .....	63
Tabelle 33: finales Regressionsmodell der spezifischen, signifikanten Komorbiditäten auf die EQ-VAS, UG= Untere Grenze, OG = Obere Grenze, VIF = variance influence factor.....	63
Tabelle 34: Modellzusammenfassung der multiplen Regressionsanalyse von einzelnen Komorbiditäten auf die EQ-VAS.....	63
Tabelle 35: p-Werte der ausgeschlossenen Komorbiditäten aus der multiplen Regressionsanalyse der EQ-VAS.....	64
Tabelle 36: finales Regressionsmodell der spezifischen, signifikanten Komorbiditäten auf den CAT, UG= Untere Grenze, OG = Obere Grenze, VIF = variance influence factor .....	64
Tabelle 37: Modellzusammenfassung der multiplen Regressionsanalyse von einzelnen Komorbiditäten auf den CAT .....	64
Tabelle 38: p-Werte der ausgeschlossenen Komorbiditäten aus der multiplen Regressionsanalyse des CAT .....	65
Tabelle 39: finales Regressionsmodell der spezifischen, signifikanten Komorbiditäten auf den CLDQ-D-Gesamtscore, UG= Untere Grenze, OG = Obere Grenze, VIF = variance influence factor .....	65
Tabelle 40: Modellzusammenfassung der multiplen Regressionsanalyse von einzelnen Komorbiditäten auf den CLDQ-D-Gesamtscore .....	66
Tabelle 41: p-Werte der ausgeschlossenen Komorbiditäten aus der multiplen Regressionsanalyse des CLDQ-D-Gesamtscores .....	66
Tabelle 42: Vergleich der Prävalenz der Komorbiditäten zwischen der vorliegenden Studie und der Studie von Greulich et al. 2017 und Fähndrich et al. 2017 .....	70
Tabelle 43: Vergleich der Lebensqualität zwischen der vorliegenden Studie und der Studie von Karl et al. 2017.....	72



## **10. Abkürzungsverzeichnis**

A – „Ausgefüllt“, Gruppe von Patienten, welche einen Schwerpunkt angegeben haben

AAT – Alpha-1-Antitrypsin

AATD – Alpha-1-antitrypsin deficiency

AATM – Alpha-1-Antitrypsin-Mangel

ALT – Alanin-Aminotransferase = Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT)

AST – Aspartat-Aminotransferase = Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT)

BODE-Index – Instrument zur Erfassung des COPD-Schweregrads anhand von Körpergewicht, Lungenfunktion, Luftnot und körperlicher Aktivität

Bzw. – Beziehungsweise

cANCA – Anti-Neutrophile zytoplasmatische Antikörper mit zytoplasmatischem Muster

CAT – COPD-Assessment-Test

CED – Chronisch entzündliche Darmerkrankung

CLDQ-D – deutsche Version des Chronic Liver Disease Questionnaire

COPD – chronic obstructive pulmonary disease – Chronisch obstruktive Lungenerkrankung

COVID-19 – Corona Virus Disease (Outbreak 2019)

DLCO - Diffusing capacity of the lung for carbon monoxide -Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität

DNA - deoxyribonucleic acid – Desoxyribonukleinsäure

EPEC - enteropathogenic Escherichia coli

EQ – EuroQol – European Quality of Life

EQ-5D-5L – EuroQol-5-Dimensions-5-Levels – Fragebogen

ER – Endoplasmatisches Retikulum

ERAD – Endoplasmic-reticulum-associated protein degradation

ESpB - Protein of enteropathogenic Escherichia coli (EPEC)

FEV1 – Forciertes endexpiratorisches Volumen innerhalb einer Sekunde

HRCT – High- resolution computer tomography – hochauflösende Computertomographie

I.v. – Intravenös – Applikationsform von Medikamenten

IgA – Immunglobulin A

KHK – Koronare Herzkrankheit

LuFu - Lungenfunktionsuntersuchung

MRT – Magnetresonanztomographie

NA – „Nicht ausgefüllt“, Gruppe von Patienten, welche keinen Schwerpunkt angegeben haben

NE – Neutrophile Elastase

O.g. – Oben genannt

OG – Obere Grenze

PAS - Periodic acid Schiff reaction

PCR – Polymerase Chain Reaction – Polymerase Kettenreaktion

Pi – Protease-Inhibitor

Pkt. – Punkte

PRO – Patient Reported Outcome

PROM – Patient Reported Outcome Measures

RV – Residualvolumen

SARS-CoV2 - severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2 – schweres akutes Atemwegssyndrom - Coronavirus Typ 2

SD – Standardabweichung

SERPINA – Serin-Protease-Inhibitor

SF-36 – Short Form-36 Health Survey

SGRQ – St. George’s Respiratory Questionnaire

siRNA – small interfering ribonucleic acid

STIKO – Ständige Impfkommission

Tab. – Tabelle

TLC – Total lung capacity – Totale Lungenkapazität

UG – Untere Grenze

VAS – Visuelle Analogskala

VIF - Variance influence factor – Varianz Einflussfaktor

Z.B. – Zum Beispiel

## **11. Publikationen**

Müller, Karolina; Utzig, Michael Justin; Junius, Sarah Jasmin; Strnad, Pavel; Vogelmeier, Claus; Kraqczyk, Marcin; Greulich, Timm; Koller, Michael; Bals, Robert: „Development of a patient reported outcome measurement for individuals with alpha-1-antitrypsin deficiency” In preparation (2024)

## **12. Anhang**

### **AATD-Studie: online Befragung t1**

Bitte klicken Sie die Antwort an, die für Sie am meisten zutreffend ist.

### **BEWEGLICHKEIT / MOBILITÄT**

- Ich habe keine Probleme herumzugehen
- Ich habe leichte Probleme herumzugehen
- Ich habe mäßige Probleme herumzugehen
- Ich habe große Probleme herumzugehen
- Ich bin nicht in der Lage herumzugehen

### **FÜR SICH SELBST SORGEN**

- Ich habe keine Probleme, mich selbst zu waschen oder anzuziehen
- Ich habe leichte Probleme, mich selbst zu waschen oder anzuziehen
- Ich habe mäßige Probleme, mich selbst zu waschen oder anzuziehen
- Ich habe große Probleme, mich selbst zu waschen oder anzuziehen
- Ich bin nicht in der Lage, mich selbst zu waschen oder anzuziehen

### **ALLTÄGLICHE TÄTIGKEITEN** (z.B. Arbeit, Studium, Hausarbeit, Familien- oder Freizeitaktivitäten)

- Ich habe keine Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen
- Ich habe leichte Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen
- Ich habe mäßige Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen
- Ich habe große Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen
- Ich bin nicht in der Lage, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen

### **SCHMERZEN / KÖRPERLICHE BESCHWERDEN**

- Ich habe keine Schmerzen oder Beschwerden
- Ich habe leichte Schmerzen oder Beschwerden
- Ich habe mäßige Schmerzen oder Beschwerden
- Ich habe starke Schmerzen oder Beschwerden
- Ich habe extreme Schmerzen oder Beschwerden

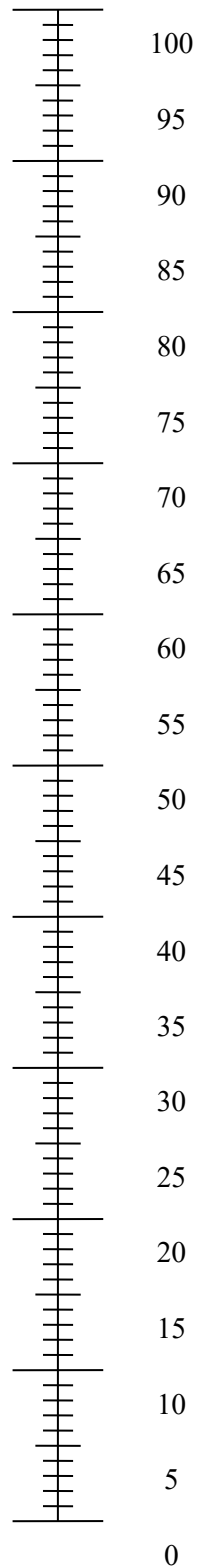
### **ANGST / NIEDERGESCHLAGENHEIT**

- Ich bin nicht ängstlich oder deprimiert
- Ich bin ein wenig ängstlich oder deprimiert
- Ich bin mäßig ängstlich oder deprimiert
- Ich bin sehr ängstlich oder deprimiert
- Ich bin extrem ängstlich oder deprimiert

- Wir wollen herausfinden, wie gut oder schlecht Ihre Gesundheit HEUTE ist.
- Diese Skala ist mit Zahlen von 0 bis 100 versehen.
- 100 ist die beste Gesundheit, die Sie sich vorstellen können. 0 (Null) ist die schlechteste Gesundheit, die Sie sich vorstellen können.
- Bitte kreuzen Sie den Punkt auf der Skala an, der Ihre Gesundheit HEUTE am besten beschreibt.
- Jetzt tragen Sie bitte die Zahl, die Sie auf der Skala angekreuzt haben, in das Kästchen unten ein.

IHRE GESUNDHEIT HEUTE =

Beste Gesundheit,  
die Sie sich vorstellen  
können



Schlechteste Ge-  
sundheit, die Sie  
sich vorstellen  
können

## Fragebogen zur Lebensqualität bei chronische obstruktiver Lungenerkrankung (CAT)

---

Bitte geben Sie für jede der folgenden Aussagen an, was **DERZEIT** am besten auf Sie zutrifft.

Ich huste nie	0 1 2 3 4 5	Ich huste ständig
Ich bin überhaupt nicht verschleimt	0 1 2 3 4 5	Ich bin völlig verschleimt
Ich spüre keinerlei Engegefühl in der Brust	0 1 2 3 4 5	Ich spüre ein sehr starkes Engegefühl in der Brust
Wenn ich bergauf oder eine Treppe hinaufgehe, komme ich nicht außer Atem	0 1 2 3 4 5	Wenn ich bergauf oder eine Treppe hinaufgehe, komme ich sehr außer Atem
Ich bin bei meinen häuslichen Aktivitäten nicht eingeschränkt	0 1 2 3 4 5	Ich bin bei meinen häuslichen Aktivitäten sehr stark eingeschränkt
Ich habe keine Bedenken, trotz meiner Lungenerkrankung das Haus zu verlassen	0 1 2 3 4 5	Ich habe wegen meiner Lungenerkrankung große Bedenken, das Haus zu verlassen
Ich schlafe tief und fest	0 1 2 3 4 5	Wegen meiner Lungenerkrankung schlafe ich nicht tief und fest
Ich bin voller Energie	0 1 2 3 4 5	Ich habe überhaupt keine Energie

## Fragebogen zur Lebensqualität bei chronischen Lebererkrankungen (CLDQ-D)

---

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 häufig 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 Energie 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 2 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

Wie häufig haben Sie sich in den letzten 2 Wochen darüber Gedanken gemacht, ob eine Lunge verfügbar ist, falls bei Ihnen eine Lungentransplantation 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

Würden Sie eine Organspende annehmen?

ja

nein

Wie häufig haben Sie in den letzten 2 Wochen Lebensfreude verspürt?

<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

## Zusätzliche Fragen zur Lebensqualität

---

**Gehen Sie zum Lungensport?**

ja

nein

**Sind Sie in psychologischer Behandlung?**

ja

nein

**Hätten Sie gern eine psychologische Begleitung?**

ja

nein

**Fühlen Sie sich gut über Ihre Erkrankung informiert?**

ja

nein

**Wie gut bilden die Fragebögen, die Sie eben beantwortet haben, Ihre gesundheitliche Situation und Ihr Wohlbefinden ab?**

sehr gut

im Großen und Ganzen gut

weniger gut

überhaupt nichtzutreffend

**Gibt es Fragen zu Ihrer gesundheitlichen Situation und Ihrem Wohlbefinden, die Sie vermisst haben?**

ja

nein

**Falls ja, welche:**

## ANGABEN ZU IHRER GESUNDHEITLICHEN SITUATION

### Wie haben Sie sich in den vergangenen beiden Wochen gefühlt?

- 1. Ich habe **keinerlei Beschwerden und keinerlei Einschränkungen** im (beruflichen) Alltag.
- 2. Ich bin zu normalen Aktivitäten fähig, habe aber **geringe Krankheitsbeschwerden**.
- 3. Ich bin zu normalen Aktivitäten unter Anstrengung fähig und habe **deutliche Krankheitsbeschwerden**.
- 4. Ich kann mich selbst versorgen, zur **normalen täglichen Arbeit und Freizeitaktivität** bin ich **nicht fähig**.
- 5. Ich **benötige einige pflegerische Hilfestellung** (z.B. beim Waschen, Anziehen, essen), bin aber ansonsten selbstständig.
- 6. Ich **brauche pflegerische Hilfe/Betreuung** und verbringe die meiste Zeit des Tages im Bett.
- 7. **Mein Allgemeinzustand ist schlechter** als in den vorherigen Punkten (1 bis 6) beschrieben.

### In welchem Jahr wurde der Alpha-1-Antitrypsin Mangel diagnostiziert?

\_\_\_ \_\_ \_\_ \_\_ (YYYY)

### Welcher Typ des Alpha-1-Antitrypsin Mangels liegt vor?

- ZZ       SZ       seltene Mutation       MZ       unbekannt

### Kennen Sie Ihre aktuellen Lungenwerte?

ja       nein

Datum des aktuellen Lungenfunktionsbefundes: \_\_\_ \_\_. \_\_\_ \_\_. \_\_\_ \_\_ \_\_ \_\_ (dd/mm/jjjj)

- FEV1%: \_\_\_\_\_ (z.B. 93,5%)
- FEV1/VC: \_\_\_\_\_ (z.B. 78 ([ohne Einheit]))
- RV%: \_\_\_\_\_ (z.B. 35%)
- DLCO%: \_\_\_\_\_ (z.B. 65%)
- KC%: \_\_\_\_\_ (z.B. 60%)



**Kennen Sie Ihre aktuellen Leberwerte?**

ja

nein

Datum des aktuellen Laborbefundes: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_ (dd/mm/jjjj)

AST (oder GOT): \_\_\_\_\_ (z.B. 27,0 U/l)

ALT (oder GPT): \_\_\_\_\_ (z.B. 28,0 U/l)

Bilirubin \_\_\_\_\_ (z.B. 8 mg/dl oder 17,6 µmol/l)

**Liegen folgende Erkrankungen bei Ihnen vor?**

Herzinsuffizienz, Herzschwäche

ja

nein

Herzkranzgefäßverengung, koronare Herzkrankheit

ja

nein

Asthma

ja

nein

COPD

ja

nein

Leberzirrhose

ja

nein

Diabetes mellitus

ja

nein

Nierenschwäche

ja

nein

Arterielle Hypertonie

ja

nein

Schlaganfall

ja

nein

Angststörung

ja

nein

Depression

ja

nein

**Welchen Schwerpunkt hat ihr Alpha-1-Antitrypsinmangel?**

Lunge

Leber

Haut

andere

unbekannt

**Werden Sie substituiert?** Augmentation Alpha-1-Antitrypsin

ja

nein

**Erhalten Sie Sauerstoff?**

ja

nein

**Sind Sie transplantiert?**

Lunge

ja

nein

Leber

ja

nein

**Haben Sie eine anerkannte (Schwer-)Behinderung?**

nein

ja, folgender Grad der Behinderung (GDB) liegt vor: \_\_\_ \_\_\_ \_\_\_

## ANGABEN ZU IHRER PERSÖNLICHEN SITUATION

**Geschlecht**                       Frau             Mann             divers

**Alter**                              \_\_\_ \_\_\_ Jahre

**Größe**                             \_\_\_ \_\_\_ cm

**Gewicht**                         \_\_\_ \_\_\_ kg

### Ihr höchster schulischer Bildungsabschluss

- ohne Schulabschluss
- Haupt-(Volks-)schulabschluss
- Abschluss der polytechnischen Oberschule
- Realschulabschluss oder gleichwertiger Abschluss
- Fachhochschul- oder Hochschulreife

### Ihr aktueller Erwerbsstatus

- Frühverrentung wegen AATM
- regulär verrentet/pensioniert
- in Vollzeit, Teilzeit oder im Haushalt tätig
- nicht erwerbstätig / nicht im Haushalt tätig

### **13. Danksagung**

Als erstes möchte ich mich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. Dr. Robert Bals bedanken, welcher mir dieses interessante Promotionsthema gegeben und mich während der gesamten Zeit betreut hat. Ein großes Dankeschön gilt auch Frau Karolina Müller und Frau Gudrun Wagenpfeil, welche mich beim Datenmanagement und bei der Auswertung unterstützt haben.

Meine Familie, insbesondere mein Vater Herr Dr. Michael Junius, war die größte Unterstützung für mich, dafür bin ich ihm sehr dankbar. Auch ein großes Dankeschön an meinen Lebenspartner Herrn Mike Rühle, welcher an mich geglaubt hat und mich stets motivierte, weiterzumachen.

Mein letzter und größter Dank gilt meinem Studienfreund Herrn Michael Utzig, welcher mit mir zusammen durch diese herausfordernde und anspruchsvolle Zeit gegangen ist und ununterbrochen für mich da war.

## **14. Lebenslauf**

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.

Tag der Promotion: 04.07.2025

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. dent. Matthias Hannig

Berichterstatter: Prof. Dr. Robert Bals

Prof. Dr. Frank Kirchhoff